Bibliothek medizinischer Monographien
BAND XI.

PROFESSOR DR. OSKAR BAIL

Das Problem der bakteriellen Infektion



Leipzig □ □ □ Verlag von
Dr. Werner Klinkhardt





M. H. Gordon

Bibliothek medizinischer
Monographien Band XI



Bibliothek medizinischer Monographien
Band XI

Das Problem der bakteriellen Infektion

Von

Professor Dr. Oskar Bail



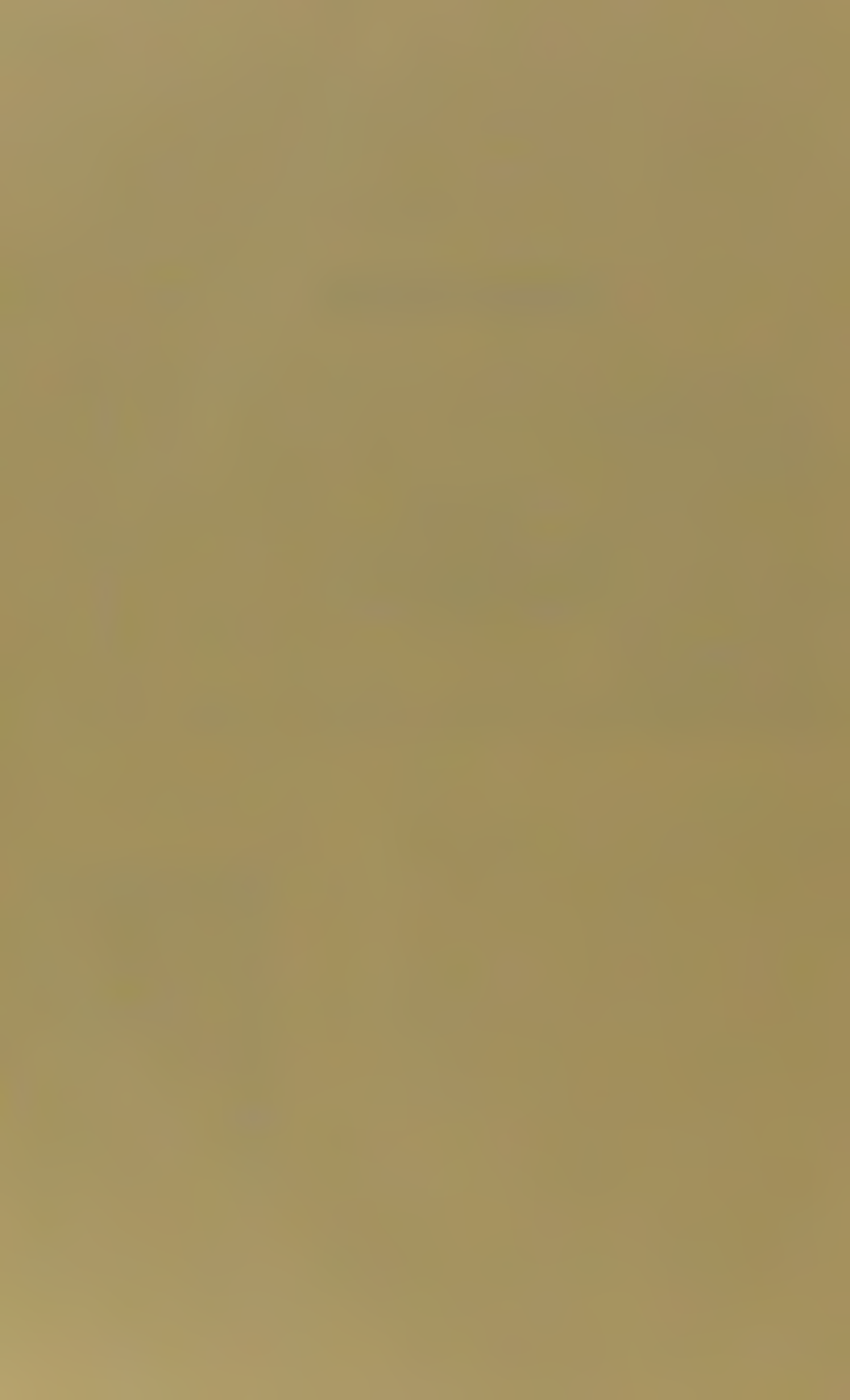
Leipzig 1911
Verlag von Dr. Werner Klinkhardt

Diese Arbeit wurde zuerst in
»FOLIA SEROLOGICA«
Band VII Heft 1—3 publiziert



Inhaltsverzeichnis

□ □ □



I. Das Problem.

Die nachstehenden Darlegungen stellen einen Versuch dar, über die Probleme, welche die Infektions- und die mit ihr zusammenhängende Immunitätslehre zu lösen haben, Klarheit zu gewinnen. Dies ist notwendig, wenn wirklich der Infektionslehre der Rang eines eigenen Wissenszweiges mit selbständigen Aufgaben, eigenartigen Methoden und praktischer Anwendung derselben zugestanden werden soll; daß sie diesen Rang anstrebt, ist ja nicht zu verkennen, sie hat ihn aber durch bewußte Aufzählung und Abgrenzung ihres Umfanges zu rechtfertigen und zu verdienen.

Es unterliegt zunächst keinem Zweifel, daß die Infektionslehre in ihrer heutigen Gestalt von der Medizin ausgegangen ist und daß es Mediziner waren, der sie Gründung und Aufschwung zum größten Teile, wenn auch nicht ausschließlich — man denke nur an Louis Pasteur — verdankt. Der Grund dafür ist ohne weiteres zu erkennen. Er liegt darin, daß bei sehr vielen Infektionen von Seite des infizierten Tierkörpers Krankheitserscheinungen auftreten und daß gerade diese Krankheiten durch ihr gehäuftes, epidemisches Auftreten, das wieder mit der ihnen eigentümlichen Ansteckungsmöglichkeit zusammenhängt, die besondere Aufmerksamkeit der Menschheit seit altersher auf sich gelenkt haben. Das Studium des anormalen Ablaufes der Körperfunktionen, der Störungen des normalen Befindens fiel aber der Medizin zu.

Mit der Erkenntnis aber, daß die Ursache der erwähnten auffälligen Krankheiten in dem Eindringen und der dauernden oder zeitweisen Ansiedlung von fremden Lebewesen, welche ihre eigentümlichen Lebensfunktionen ausüben, im Körper eines bis dahin in normaler Weise funktionierenden Lebewesens zu suchen sei, gewann die Infektionslehre eine selbständige biologische Wichtigkeit, die von der rein medizinischen Forschung unabhängig bleibt. Denn, wie weiter unten auszuführen sein wird, ist die Möglichkeit eines gleichzeitigen Funktionierens zweier verschiedener Lebewesen innerhalb des von den Funktionen des einen

derselben erfüllten Raumes, eine so ungewöhnliche und auffällige Erscheinung, daß ihre Erklärung und Erforschung schon an sich alle Bedeutung beansprucht, ganz unabhängig davon, ob damit Krankheitserscheinungen verbunden sind oder nicht. Es läßt sich auch tatsächlich die gegenseitige Unabhängigkeit der beiden Begriffe von Infektion und Infektionskrankheit zeigen, da es einerseits zweifellose Fälle von Infektionen gibt, die ohne Krankheit verlaufen, während umgekehrt, wenigstens im Experimente, die typische Infektionskrankheit ohne Infektion zustande kommen kann. Infolgedessen ist es unzulässig, in die Definition des Begriffes der Infektion die danach zwar oft, aber nicht mit Notwendigkeit eintretende Infektionskrankheit einzubeziehen.

Man findet eine kurze Definition des Infektionsbegriffes nur selten gegeben, wo dies aber geschieht oder wo sich eine solche aus dem Zusammenhange entnehmen läßt, wird Krankheit als zum Inhalte der Infektion gehörig angegeben.[1]) Geradezu dem Begriffe der Krankheit untergeordnet wird die Infektion durch Behring, wenn er aus der Tatsache, daß man ohne Tetanusbazillen Tetanus erzeugen könne, folgert, „daß jedes materielle Agens, mag es belebt sein oder nicht belebt sein, als Infektionsstoff zu bezeichnen ist, falls dieses Agens imstande ist, das klinische Bild einer von den bekannten Infektionskrankheiten des Menschen oder der Tiere hervorzurufen." Einer solchen Anschauung ist zunächst entgegenzuhalten, daß sie das immerhin stets unsichere klinische Bild einer Krankheit zum Kriterium des Vorhandenseins eines Infektionsstoffes macht. Das klinische Bild einer Arsenvergiftung kann einem Choleraanfall vollständig gleichen. Viel wichtiger aber ist es, daß eine solche Definition, das Sekundäre mit dem Primären verwechselt, welches in einer Definition immer übergeordnet sein muß. Kein natürlicher Tetanusfall entsteht ohne die, allerdings nur äußerst geringfügige Vermehrung der Bazillen innerhalb des Körpers, und daß man mit bazillenfreien Giften aus Kulturen Tetanus erzeugen kann, ist für die Pathogenese der Krankheit wichtig, hat aber mit der Infektion unmittelbar nichts zu tun.

Denn Infektion bedeutet einzig und allein die auf irgendeinem Wege ermöglichte Ansiedlung eines Organismus (des Mikroorganismus)

---

[1]) Wassermann, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle-Wassermann, Bd. I, S. 223.

Metschnikoff, Immunität bei Infektionskrankheiten. Deutsche Ausgabe. Jena. Fischer. 1902.

P. Th. Müller, Vorlesungen über Infektion und Immunität. Jena. Fischer. 1904.

Behring, Bekämpfung der Infektionskrankheiten. Leipzig 1894.

innerhalb desjenigen Raumes, den ein anderer (der Makroorganismus) mit den ihm eigentümlichen Funktionen ausfüllt, wobei der Ansiedlung eine mindestens zeitweilige Ausübung der Funktionen des Mikroorganismus folgt.

Diese, etwas umständliche Definition ist notwendig, um einerseits Mißverständnissen vorzubeugen, andererseits, um die charakteristischen Merkmale der Infektion hervorzuheben. Die einfache Aussage, daß es sich bei der Infektion um das Leben eines Organismus in einem zweiten handelt, könnte zu mißverständlichen Hinweisen auf die Bakterienflora der inneren Schleimhäute führen, während die Betonung der Notwendigkeit des Funktionierens des Mikroorganismus nach seiner Weise im Makroorganismus, verhindern soll, daß Fälle, wo es zu einer passiven Einschleppung von Bakterien in innere Organe und ins Blut kommt, unter die Infektionen gerechnet werden.

Aus dieser Definition ergibt sich das Grundproblem der Infektionslehre von selbst. Es besteht in der Lösung der Frage, wieso ein derartiger, ganz ungewöhnlicher Vorgang überhaupt möglich ist und unter welchen Bedingungen er zustande kommen kann. Alle anderen Probleme des Gebietes leiten sich aus diesem ersten ab, darunter auch die Frage, welche Veränderungen der Makroorganismus beim Eintreten der Infektion erleidet, und in welcher Beziehung sie zur Ansiedlung des Mikroorganismus stehen. Die Infektionslehre steht bei der Lösung ihrer Aufgabe auf zwei Gebieten: sie arbeitet rein biologisch, wenn sie die Frage nach der Möglichkeit einer Infektion überhaupt beantwortet, sie geht zur medizinischen Pathologie über, wenn sie sich der Frage zuwendet: wieso macht eine Infektion eine Infektionskrankheit und zwar in der Regel eine bestimmte Infektion immer dieselbe Krankheit?

Es ist vor allem notwendig, auf die biologische Seite der Infektionslehre näher einzugehen, welche überhaupt den Vorrang in den folgenden Ausführungen haben soll.

II. Die biologische Bedeutung der Infektion.

Die großen Schwierigkeiten, welche die Infektionslehre bei der Lösung ihrer Aufgaben zu überwinden hat, damit aber auch ihr Recht auf die Anerkennung derselben als besonderes Forschungsgebiet, werden sofort einleuchtend, sobald man sich klar macht, daß sie die Erklärung eines Ausnahmefalles von sonst allgemein gültigen Lebensgesetzen zu geben hat.

Auch der allereinfachste Fall einer Infektion stellt ein biologisch überaus schwer verständliches Ereignis dar. Denn er widerspricht direkt einem ganz allgemein gültigen Gesetze, das man nach physikalischer Analogie als das Gesetz der Lebensundurchdringlichkeit bezeichnen kann. Es ist an sich so selbstverständlich, daß man es bisher gar nicht eigens formuliert hat und auch gar nicht zu formulieren brauchte, wenn es in der Infektion nicht durch eine Ausnahme durchbrochen würde. In seiner einfachsten Form sagt es nur aus, daß dort, wo ein Leben ist, nicht zu gleicher Zeit ein zweites Leben sein kann.

Um genau wie oben, Mißverständnissen vorzubeugen und das Charakteristische, auf das es ankommt, hervorzuheben, hat die Fassung des Gesetzes der Lebensundurchdringlichkeit etwa so zu lauten: innerhalb des Raumes, den eine Zelle oder ein Komplex von solchen mit den ihr eigentümlichen Funktionen erfüllt, kann nicht zu gleicher Zeit eine andere Zelle oder ein entsprechender Zellkomplex in seiner eigentümlichen Weise funktionieren. Es bedarf kaum erst eines Hinweises darauf, daß hier nicht oder doch nicht in erster Reihe an spezifische Funktionen gedacht ist, welche Zellen, die im Verbande mit anderen stehen, ausüben, z. B. die Kontraktionen der Muskelzelle. Es handelt sich vielmehr um jenen geordneten und geordnet ablaufenden Komplex von Funktionen, der an eine bestimmte Substanz gebunden, erst den eigentlichen Begriff der lebenden Zelle, bzw. des lebenden Gewebes ausmacht.

Man sieht sehr bald, daß das Gesetz der Lebensundurchdringlichkeit an die funktionierende, an die vital tätige Zelle geknüpft ist, daß es sich keineswegs auf eine eigenartige Lebenssubstanz bezieht. Denn diese unterliegt, sobald nur ihre Funktion aufgehört haben, ganz außerordentlich leicht und regelmäßig Veränderungen, welche auf dem Eindringen und der Vermehrung von anderen Lebewesen ursächlich beruhen und als Verwesung oder Fäulnis überall in unserer Umgebung anzutreffen sind. Ob es sich dabei um das Absterben der ganzen Zelle handelt oder nur um das Zugrundegehen von Teilen derselben, stets gilt die Lebensundurchdringlichkeit nur dort, wo die Lebenssubstanz noch in ihrer Weise funktioniert.

Daraus folgt aber sofort, daß die vitalen Funktionen mit der Lebensundurchdringlichkeit der Zelle in allerengster Beziehung stehen müssen. Wenn man sieht, wie eine Zelle vor der Ansiedlung der ungeheuren Mehrzahl der Bakterien dauernd bewahrt bleibt, solange sie funktioniert, daß sie aber unverweilt mit dem Aufhören der Funktion den gleichen Bakterien zum Opfer fällt, so bleibt nur die Annahme, daß in

Funktionen der Schutz vor dem Eindringen von Bakterien gesucht werden müsse, daß die Aufrechterhaltung der Lebensundurchdringlichkeit zu den Funktionen der Zelle gehöre. Dabei bleibt es unentschieden, ob der geordnete Ablauf der Lebensfunktionen schon an sich die andersartigen vitalen Funktionen etwa eingedrungener Bakterien unmöglich macht oder ob besondere Funktionen der Zelle zur Aufrechterhaltung ihrer Lebensundurchdringlichkeit vorhanden und ausgebildet sind. Denkbar sind beide Fälle; dem ungenügenden Wissen, das wir bisher von den Lebensvorgängen haben, entspricht es aber mehr, in besonderen und daher auch gesondert zu studierenden Funktionen die Schutzeinrichtungen des Körpers für seine Lebensundurchdringlichkeit zu erblicken.

Diese Schutzeinrichtungen müssen, wenn es sich um die Verhinderung der Ansiedlung von Bakterien, also jener Mikroorganismen handelt, die wegen ihrer Verbreitung und Lebensweise am öftesten drohen dürften, antibakterieller Natur sein. In zweifacher Art ist die Verhinderung denkbar. Entweder richtet sich eine oder mehrere Funktionen der bedrohten Zelle direkt gegen die Substanz des Bakteriums als den Träger von deren Funktionen oder aber es werden zunächst nur gewisse Funktionen der Bakterienzelle beeinträchtigt. Im ersteren Falle sind die Schutzvorrichtungen bakterizid, im letzteren antifunktionell. Ihr Effekt muß aber in jedem Falle eine Verhinderung des normalen Lebensablaufes der Bakterie sein, also im geringsten Falle Hemmung, im stärksten Abtötung derselben. Es wird später zu zeigen sein, daß diese Vorkehrungen noch nicht die einzig möglichen sind, wenn es sich darum handelt, eine drohende bakterielle Infektion aufzuhalten.

Das Gesetz der Lebensundurchdringlichkeit gilt für alle Lebewesen, und seine Bedeutung wird vollkommen klar, wenn man bedenkt, wie leicht die Substanzen, an welche das Leben gebunden ist, Bakterien und anderen Organismen zugänglich und wie weit verbreitet solche Bakterien sind, welche der Verwertung solcher Stoffe sich geradezu angepaßt haben. Die einzige Ausnahme seiner Allgültigkeit bilden die Infektionen, und die Formulierung des Infektionsproblems könnte daher auch lauten: wieso ist eine Durchbrechung der Lebensundurchdringlichkeit eines Organismus durch einen zweiten möglich?

Die allgemeinste Antwort darauf ist natürlich leicht gegeben; denn nachdem oben gezeigt wurde, daß in Funktionen des Organismus seine Lebensundurchdringlichkeit begründet sein müsse, würde im Versagen dieser der nächste Grund für die Möglichkeit der Infektion gegeben sein. Aber ganz abgesehen davon, daß das noch nicht erschöpfend wäre,

hätte diese Antwort auch nur dann einen Sinn, wenn wir schon in der Lage wären, alle Einzelfunktionen des Organismus, wie auch ihren Zusammenhang anzugeben. Dann könnten wir untersuchen, welche sich zur Abwehr anderer Organismen eignen. Es bedarf keines Hinweises darauf, wie weit wir noch von diesem Ziele entfernt sind. Aber indem wir der Infektionslehre die zunächst negative Aufgabe zuweisen, das Versagen der Lebensundurchdringlichkeit begreiflich zu machen, verlangen wir von ihr gleichzeitig die positive Leistung, die Lebensundurchdringlichkeit zu begründen. Mit der Größe dieser Aufgabe kann sie aber den Anspruch auf den Rang eines besonderen biologischen Wissenszweiges am besten rechtfertigen.

Wenn in der Infektion das Gesetz der Lebensundurchdringlichkeit durchbrochen werden kann, so müssen sich Gründe dafür angeben lassen, daß die Möglichkeit zu einem so ungewöhnlichen Ereignisse vorliegt. Soeben mußte die Annahme gemacht werden, daß gewisse, als Schutzeinrichtungen bezeichnete Körperfunktionen das Ansiedeln von Bakterien und fremden Organismen überhaupt im Funktionsraume des Makroorganismus verhindern und daß ein Versagen derselben dann die Infektion ermöglichen kann. Diese Aussage ist erst genauer zu erläutern. Denn offenbar ist ein Zweifaches denkbar. Einmal kann die Schutzeinrichtung aus einem beliebigen, aber nicht durch die Infektion selbst gegebenen Grunde in Wegfall kommen; dann hängt es nur von der zufälligen Anwesenheit des Infektionserregers ab, ob die Infektion erfolgt oder nicht. Würde z. B. die Absonderung eines bestimmten Sekretes, also die normale Funktion von sezernierenden Zellen, einen Schutz gegen eine bestimmte Infektion bieten, so müßte eine Verhinderung oder Veränderung der Sekretion zur Infektion führen, sobald nur der betreffende Infektionserreger gerade anwesend ist. Ob solche Fälle in ganz reiner Form vorkommen, kann zweifelhaft sein; mitbeteiligt ist derartiges jedenfalls dort, wo infolge Hunger, chronischer Krankheiten, Diabetes usw. die verschiedensten Infektionen offenkundig leichter als bei normalen Individuen eintreten. Wir bezeichnen derartige Individuen als besonders disponiert, und das Studium derselben kann über das Bestehen gewisser Schutzvorrichtungen die wertvollsten Aufschlüsse liefern, sobald es gelingt, anzugeben, wodurch sich diese Individuen von normalen unterscheiden. Auch dem Experimente ist diese Art der Infektionsermöglichung zugänglich, und wir kennen bereits eine ganze Anzahl von willkürlich hervorzurufenden Körperzuständen, die, ohne unmittelbar mit der Infektion zusammenzuhängen, doch deren Zustandekommen erleichtern. Nur sind die dabei gesetzten Veränderungen des Organismus, z. B. die im Hungerzustande meist so vieldeutig, daß es bisher nicht gelungen

ist, zu sagen, welche derselben gerade für den Eintritt einer Infektion von wesentlicher Bedeutung ist.

In den weitaus meisten Fällen unserer Tierexperimente studieren wir aber Verhältnisse, wo wir den zu untersuchenden Infektionserreger mit einem vollständig normalen Tiere zusammenbringen, dessen Schutzeinrichtungen ungestört weiter funktionieren können. Wenn dabei die Infektion erfolgt, so sind wir zu der Annahme gezwungen, daß in der Infektion selbst das entscheidende Moment für das Versagen der Schutzkräfte liegen müsse, und in welcher Weise das geschehen könnte, darüber belehren uns wenige einfache und primitive, aber dennoch äußerst wichtige Versuche. Wir setzen z. B. Meerschweinchen dem Eindringen verschiedener Bakterien aus, die nach den Ansprüchen, die sie an Temperatur und Nährmaterial stellen, geeignete Lebensverhältnisse im Tiere finden müßten. Deren gibt es eine sehr große Zahl, aber nur die allerwenigsten werden wir erfolgreich zu einer Ansiedlung im Tierkörper bringen können. Gelingt dies z. B. bei einem Bazillus unter 20 untersuchten, so heißt das, daß gegen 19 Bakterienarten die Lebensundurchdringlichkeit des Meerschweinchens aufrecht erhalten werden konnte, während gegen den 20. alle dafür vorhandenen Schutzeinrichtungen ungenügend gewesen sein müssen.

Schließen wir gleich einen anderen Versuch an, bei dem wir den als infektionstüchtig erkannten Bazillus unter sonst gleichen Bedingungen einer Anzahl verschiedener Tierarten beibringen, so wird uns bei einer Anzahl derselben die Infektion ebenso gut gelingen, wie beim Meerschweinchen, bei einem oder dem anderen Tiere aber wird sie versagen. Dieser Ausfall muß uns zu dem Schlusse führen, daß manche Tiere noch unter Umständen ihre Lebensundurchdringlichkeit aufrecht erhalten können, wo die dafür bestimmten Schutzeinrichtungen anderer Tiere versagen. Ein weitergehender Schluß, etwa der, daß manche Tiere überhaupt besser vor Infektionen geschützt seien als andere, würde in dieser Allgemeinheit unzulässig sein und bald durch einen neuen Versuch widerlegt werden können. Hätten wir z. B. gefunden, daß wir mit Milzbrandbazillen wohl sehr gut ein Meerschweinchen, aber nicht eine Taube unter sonst gleichen Verhältnissen infizieren können, so dürfen wir nicht sagen, daß die Taube über mehr oder bessere Schutzkräfte für ihre Lebensundurchdringlichkeit verfüge; denn ein zweiter Versuch, etwa mit Schweinerotlaufbazillen würde gerade zu dem entgegengesetzten Resultate führen.

Diese einfachen und allgemein bekannten Versuche geben einen Begriff von der Schwierigkeit der Infektionslehre. Wir haben die Möglichkeit des Eintretens einer Infektion begreiflich zu machen, und da bei

einer solchen notwendig zwei Organismen beteiligt sein müssen, so kann die Ursache in den Eigenschaften des Makro- oder des Mikroorganismus liegen. Hätten wir nur den ersten Versuch, in dem von 20 Bakterienarten nur eine einzige im Meerschweinchen sich anzusiedeln vermochte, so müßten wir besondere Eigenschaften dieser Art, die sie vor den anderen 19 Arten auszeichnen, die entscheidende Bedeutung einräumen. Wüßten wir nur von dem zweiten Versuche, bei dem ein und derselbe Bazillus verschiedene Tiere infizierte, gerade nur eine Tierart aber nicht, so scheinen wieder die Besonderheiten des Makroorganismus die Möglichkeit der Infektion zu bestimmen.

Wir stehen somit gleich bei Beginn unserer Untersuchungen vor der Schwierigkeit, nicht angeben zu können, ob wir unsere Aufgabe durch eine Erforschung der für uns in Betracht kommenden Eigenschaften des Makro- oder des Mikroorganismus zu lösen imstande sein werden, und offenbar müssen wir beide und zwar in ihrer gegenseitigen Einwirkung studieren. Damit ist aber wieder ein Grund für die Sonderstellung der Infektionslehre im Rahmen der biologischen Forschungszweige gegeben. Sie hat ihr Gebiet in der Ermittlung jener Lebenseigenschaften, die in ihrer gegenseitigen Einwirkung aufeinander die Aufrechterhaltung oder das Versagen der Lebensundurchdringlichkeit erklären.

Vorläufig ergibt sich aber für uns unmittelbar der Gewinn eines neuen Begriffes aus diesen Erörterungen. Wir nennen ein Lebewesen, welches dem Zustandekommen einer sonst möglichen Infektion Widerstand leistet, immun, und den Körperzustand, auf den das zurückzuführen ist, bezeichnen wir als Immunität.

Nach den früheren Ausführungen stellt die Immunität nur einen besonderen Fall von Lebensundurchdringlichkeit dar, und immun ist ein Lebewesen, das seine Lebensundurchdringlichkeit unter Verhältnissen aufrecht zu erhalten imstande ist, wo die vieler oder aller anderen Lebewesen versagen würde. Damit ist gleichzeitig ausgedrückt, daß eine Immunitätslehre nur als ein Sonderzweig der Infektionslehre Berechtigung hat.

III. Arten der Infektion.

Zum Verständnisse des Problems trägt viel bei, wenn man die in der Natur vorkommenden Arten von Infektionen betrachtet und nach orientierenden Gesichtspunkten einteilen kann. Aus Gründen, die später sich von selbst rechtfertigen werden, wird vorläufig ein Einteilungsgrund gewählt, welcher danach fragt, welcher der beiden in einer In-

fektion vereinten Organismen aus derselben Vorteil für seine Lebensführung hat oder durch dieselbe darin geschädigt erscheint.

Dabei trifft man zunächst auf eine Anzahl von zweifellosen Infektionen, die so sehr von dem Begriffe der Infektion, wenn man damit Krankheitserscheinungen mindestens eines der beteiligten Organismen verbindet, abweichen, daß man sie in der Regel unter dem Namen von Symbiosen ganz gesondert betrachtet. Wenn einzellige Flagellaten (z. B. Euglena) dauernd grüne Algenzellen in sich beherbergen, wobei das Protozoon wie der Protophyt nach den Gesetzen der verschiedenen Reiche, denen sie angehören, zu leben fortfahren, so handelt es sich um eine Infektion, die aber keinen der beiden Organismen schädigt, vielmehr für beide einleuchtende Vorteile mit sich bringt, auf die hier nicht näher eingegangen werden muß. Die Mykorrhiza, jener Pilzmantel, welcher die Wurzelspitzen der Orchideen und vieler anderer Pflanzen umscheidet, ist mindestens in ihrer endotrophen Form eine ebenso sichere Infektion, wie das Eindringen und Wuchern vieler verderblicher Pilzhyphen in dem Epidermisgewebe von Blattgebilden höherer Pflanzen; aber sie bringt statt Schaden nur Nutzen für beide Teile. Die Wurzelinfektion der Schmetterlingsblüter durch Knöllchenbakterien, an deren infektiöser Natur niemand zweifelt, ist sogar mit einer abnormen, krankhaften Reaktion der Wurzel, einer pathologischen Gewebswucherung verbunden und ermöglicht doch nicht nur den Bakterien Wachstum, sondern auch der Pflanze selbst eine normale Entwicklung unter sonst ungünstigen äußeren Umständen. Selbst die Entstehung neuer Lebensformen, wie die der Flechten durch innige Lebensgemeinschaft von Algen und Pilzen, die dann sogar in der Fortpflanzung festgehalten wird, kann noch zur Infektion gerechnet werden.

Daß auf diese Symbiosen der Begriff der Infektion im obigen Sinne vollständig zutrifft, bedarf keines Hinweises; überall hat sich ein Organismus innerhalb des Funktionsbereiches eines zweiten angesiedelt, und nur bei den ektotrophen Mykorrhizen und eventuell den Flechten kann es zweifelhaft sein, ob nicht eine eigenartige Form des Saprophytismus vorliegt, für welche der sonst in etwas anderem Sinne gebrauchte Ausdruck „Kommensalismus“ passend wäre.[1]) Dennoch fehlt eine Schädigung des einen oder anderen der beteiligten Organismen ganz und gar; es ist vielmehr seit langem bekannt, daß beide aus dieser Art der Infektion, welche in Zukunft als symbiontische bezeichnet sein möge, Vorteile,

---

[1]) Vgl. dazu den von Warming eingeführten Begriff des „Helotismus“ bei den Flechten.

insbesondere solche für ihre Ernährung ziehen. Am auffallendsten tritt dies bei den Wurzelknöllchen hervor.

Für eine zweite Gruppe von Infektionen bietet das Tierreich überzeugende Beispiele. Man weiß schon längst aus mehr gelegentlichen Befunden und seit dem Aufschwunge der neueren Protozoenforschung hat sich die Zahl der Fälle bedeutend vermehrt, daß im Blute, wie in Organen von Tieren aller möglichen Klassen schmarotzende Protozoen gefunden werden, die daselbst beständig leben, ihren Entwicklungszyklus durchmachen, ohne daß das von dieser Infektion befallene Tier in der Regel krank erscheint, überhaupt Abweichungen von der Norm zeigt. Die „Gauleschen Würmchen" im Frosche, die Trypanosomen in der wilden Ratte, die Gregarinen des Regenwurmhodens gehören hierher. Für Bakterien ist Analoges zwar nicht vom normalen, wohl aber vom künstlich immunisierten Tiere bekannt. So weiß man, daß der Milzbrandbazillus im Blute immuner Schafe (Sobernheim), der Hühnercholerabazillus in der Bauchhöhle immuner Meerschweinchen (Weil) durch viele Tage hindurch sich unter Vermehrung halten kann, ohne daß für das Wirtstier irgendwelche üblen Folgen entstünden.

In diesen Fällen parabiontischer Infektionen hat wohl der infizierende Mikroorganismus einleuchtende Vorteile, oft so, daß er sonst nirgends anders in der Natur zu finden ist, während der infizierte Makroorganismus, im Gegensatze zu den Infektionen der ersten Gruppe, keinen erkennbaren Nutzen genießt. Aber er erleidet in der Regel dadurch auch keinen Nachteil, mindestens nicht von solcher Art, daß man von einer Störung der normalen Funktionen, von einer sichtlichen Krankheitserscheinung sprechen könnte. Allerdings gilt dies nicht ausnahmslos: unter Umständen kommt es vor, daß die z. B. im Blute vorhandenen Mikroorganismen an Zahl ungewöhnlich zunehmen, und dann sind Abmagerungen, Entzündungserscheinungen, Kachexie u. dgl., kurz, es ist Krankheit die Folge. Dadurch bilden die parabiontischen Infektionen einen sehr natürlichen Übergang zu der dritten Gruppe der parasitischen Infektionen.

Bei diesen hat der infizierende Mikroorganismus alle Vorteile, die er in den meisten Fällen zu einer schrankenlosen Wucherung ausnützt, der Makroorganismus leidet sichtlich unter dem Auftreten von Krankheitserscheinungen, oft sehr charakteristischer Art, die bis zur Lebensvernichtung führen können. In diese Gruppe gehören die Infektionen vorwiegend medizinischen Interesses, deren Erreger den verschiedensten Familien des Pflanzen- und Tierreiches angehören.

Von den unterschiedenen drei Infektionsgruppen würde nur die dritte der üblichen Definition des Infektionsbegriffes, welche mit dem

Eindringen des Erregers sofort die Entstehung von Krankheit verbindet, entsprechen, während gerade die ersten beiden Gruppen in deutlichster Weise die Unabhängigkeit des Begriffes der Infektion von dem der Infektionskrankheit demonstrieren. Es wäre durchaus künstlich, die Infektion der Ratten mit Trypanosoma Lewisii nicht als solche bezeichnen zu wollen, nur deshalb, weil bei ihr in der Regel Krankheitserscheinungen ausbleiben, während z. B. die ganz analog verlaufende Surrahinfektion eine solche wäre. Tatsächlich hat man sich nie streng an den Begriff der Infektion als notwendig mit Krankheit verbunden gehalten und sich nie gescheut, den Befund von Trypanosomen im Rattenblute auch als Infektion zu bezeichnen, obwohl man gleichzeitig das Ausbleiben von Krankheit als Regel feststellte.

Schon hier sei bemerkt, daß die Reihe, in der die natürlich vorkommenden Infektionen hier aufgezählt wurden, unschwer eine Art Entwicklungsstreben erkennen läßt. Die unvollkommenste Stufe ist die der parasitischen Infektionen, bei denen der Mikroorganismus nur auf Kosten des Makroorganismus leben kann, wenn er ihn gleichzeitig ruiniert, von da an erfolgt zwar stets noch die Ernährung des ersteren durch den befallenen Organismus, aber in einer gemäßigten Form, welche das Leben erst nicht mehr bedroht, dann sogar augenscheinlich begünstigt. Den endlichen Höhepunkt der Infektion kann man in der Erreichung neuer Lebensgemeinschaften erblicken, durch welche das Leben des infizierten Organismus unter Verhältnissen gesichert wird, welche sonst seine Existenz erschweren oder unmöglich machen würden. Die Wurzelinfektion durch Knöllchenbakterien oder Mykorrhizen gehören ebenso hierher, wie die Algeninfektion von Protozoen. Dadurch kann es selbst zur Ausbildung neuer Lebensformen kommen, wenn man ein Recht hat, die innige Vereinigung von Pilz und Alge in der Flechte noch als Infektion zu bezeichnen, wobei darauf hingewiesen sei, daß man schon mehrfach an eine ursprüngliche Infektion durch Grünalgen als Veranlassung für die Ausbildung der Chlorophyllkörner der höheren Pflanzen gedacht hat.

Eine Abhängigkeit der unterschiedenen Infektionsarten von der systematischen Stellung der Infektionserreger oder Träger läßt sich in keiner Weise erkennen. Pilze können an niederen wie höheren Pflanzen symbiontische wie parasitische Infektionen erzeugen, ganz nahe verwandte Trypanosomen im gleichen Tiere als Parabionten und Parasiten leben, Bakterien gehören zumeist, wenigstens für Tiere, dem parasitischen Typus an.

Man könnte allerdings zu der Vermutung kommen, daß auch bei höheren Tieren wenigstens Anfänge der parabiontischen Stufe auch für

Bakterien zu finden seien, und zwar bei jenen Infektionen, wo der Erreger monate- und jahrelang im Körper leben muß, ohne daß während dieser Zeit das normale Befinden getrübt ist oder wo doch die entstehende Krankheit jahrelang ohne unmittelbare Lebensbedrohung bestehen kann. Daß dabei eine Wachstumsbeschränkung durch Kräfte des Makroorganismus eine Rolle spielt, wäre kein Hindernis dafür, etwa Syphilis und bis zu einem gewissen Grade selbst Tuberkulose als Übergänge von parasitischer zu parabiontischer Infektionsart anzusehen. Viel häufiger scheint das einmalige oder wiederholte Überstehen einer Infektion durch Bakterien zu einer nachfolgenden Parabiose zu führen. Bereits oben wurde das Beispiel des Hühnercholera- und Milzbrandbazillus angeführt, und auch die in neuerer Zeit so eifrig studierten Fälle von „Krankheitszwischenträgern“ scheinen wenigstens teilweise, dort, wo nicht ein rein saprophytisches Vegetieren der Infektionserreger vorliegt, ebenfalls hierher zu gehören. In den ersteren beiden Beispielen läßt sich direkt nachweisen, im letzteren mindestens sehr wahrscheinlich machen, daß dabei die Parabiose nur für das betreffende Individuum gilt, während für andere Individuen der gleichen Art der in dem ersten parabiontisch lebende Mikroorganismus im anderen parasitisch unter Erzeugung von Krankheit wirkt.

Dem üblichen Sprachgebrauche nach nennt man jene Individuen, welche auf Impfung mit einem parasitischen Organismus nicht mit der charakteristischen Krankheit reagieren, immun, aber es bedarf nur des Hinweises darauf, daß diese Immunität etwas ganz anderes ist, als jene, welche am Schlusse des 2. Kapitels erwähnt wurde. Diese war nur als ein besonderer Fall der Lebensundurchdringlichkeit anzusehen, welche bei einem Individuum gegen einen Infektionserreger unter Umständen aufrecht erhalten wird, unter denen sie bei allen anderen Individuen der gleichen Art versagen würde; sie richtete sich dabei aber gegen das Eintreten der Infektion, d. h. der Ansiedlung und Vermehrung der Erreger selbst, womit naturgemäß auch ein Folgezustand, die Krankheit, in den meisten, wenn auch nicht in allen Fällen vermieden wird. In der hier erwähnten Eventualität wird die Infektion nicht hintangehalten, wenngleich sie meist nur in besonderer Form, als parabiontische statt der parasitischen eintritt. Was ausbleibt, ist lediglich die Infektionskrankheit, und die Auseinanderhaltung von Infektions- und Krankheitsimmunität ist theoretisch von größter Wichtigkeit und auch praktisch nicht ohne Bedeutung, worauf noch weiter unten näher einzugehen sein wird, ebenso wie auf die Bedingungen, unter denen die Krankheitsimmunität eintreten kann.

Diese Art von Immunität erscheint bei unserer Betrachtungsweise

nicht als ein Gegensatz zur Infektion, sondern als eine Anpassung des Makroorganismus an dieselbe, als die einzige Möglichkeit, wie ein der Invasion parasitischer Lebewesen ausgesetzter Organismus, der nicht die Mittel zur Aufrechterhaltung seiner Undurchdringlichkeit in genügender Stärke hat, dieselbe ohne Schaden unmittelbarer Art zulassen kann.

IV. Allgemeine Ableitung des Infektionsverlaufes.

Um sich die Art und den Ablauf einer Infektion ganz im allgemeinen zu versinnlichen, kann man sich des folgenden Schemas bedienen, das weder an einen bestimmten Makro- noch Mikroorganismus denkt, sondern einfach abzuleiten sucht, was beim Zusammentreffen zweier Lebewesen innerhalb desselben Lebensraums notwendig geschehen muß. Es wurde bereits oben auseinandergesetzt, wie für die Beurteilung eines Organismus seine Funktionen, die innerhalb eines bestimmten, durch eine Lebenssubstanz erfüllten Raumes ablaufen, das Wesentliche sind. Man kann sich daher als einfachstes Schema eines lebenden Organismus einen Kreis vorstellen, welcher ganz von eigentümlichen Funktionen erfüllt ist, und das Gesetz der Undurchdringlichkeit sagt aus, daß innerhalb dieses Kreises kein zweiter Funktionskreis Platz hat.

Bei einer Infektion aber tritt tatsächlich innerhalb des als groß gezeichneten Funktionskreises des Makroorganismus ein kleinerer, der des Mikroorganismus auf. Das Gesetz der Lebensundurchdringlichkeit kann, als eines der allgemeinsten, auch für diesen Fall nicht einfach beseitigt werden, es nimmt nur eine besondere Form an und sagt aus, daß, wenn sich innerhalb des einen ein zweiter Funktionskreis ansiedelt, dies ohne gegenseitige Funktionsstörung nicht möglich sei. Abzuleiten ist dies unmittelbar aus der einfachen Figur. Der große Kreis ist mit Funktionen, teils denen des allgemeinen Lebens, teils den spezifischen desjenigen Organismus, den der Kreis vorstellen soll, erfüllt; das gleiche gilt auch von dem kleineren Kreise. Da beide ganz verschiedene Organismen bedeuten, so werden die in den zwei Kreisen untergebrachten Funktionen qualitativ und quantitativ sehr abweichen, und die Folge ist, daß mindestens dort, wo die Kreise sich decken, Funktionsstörungen eintreten müssen, die als Abweichungen von dem normalen Verhalten, also als Krankheiten erscheinen werden.



Zunächst sei nur das, was am Makroorganismus geschieht, ins Auge gefaßt. Die Funktionsstörung, die wenigstens an der gedeckten Stelle

auftreten muß, wird naturgemäß um so stärker sein, je verschiedener die Funktionen sind, die sich an der gleichen Stelle abspielen. Sie wird nur dann ausbleiben können oder auf ein Minimum reduziert werden, wenn ein gegenseitiger Funktionsausgleich stattfindet, etwa so, daß der Makroorganismus jene Funktionen, welche durch den Mikroorganismus verdeckt werden, ausfallen läßt, während der Mikroorganismus die ausgefallenen durch seine eigenen ersetzt. Auf diese, selbstverständlich nicht genau s o realisierte Weise, bildet sich aus der ursprünglichen Infektion eine Lebensgemeinschaft aus, die unter Umständen dann sogar lebensnotwendig werden kann. Die symbiontischen Infektionen geben ein Beispiel für diese Art des Funktionsausgleiches.

Tritt ein solcher nicht oder nur in ganz unzureichender Weise ein, so kann die durch den Mikroorganismus gesetzte Funktionsstörung gleichwohl für den Gesamtorganismus erträglich bleiben, wenn sie nur sehr unbedeutend ist, also im Schema die Fläche des kleinen Funktionskreises im Vergleich zu der des großen sehr gering ist. Wenn aber dabei die Funktionen des Mikroorganismus nicht gehemmt werden, so ist die Erträglichkeit der durch ihn bedingten Funktionsstörung zeitlich begrenzt. Denn da die Vermehrung zu den Lebensfunktionen gehört, so werden binnen kurzer Zeit sich im Innern des großen Kreises so viele kleine gebildet haben, daß die durch ihre Summe gedeckte Fläche groß genug wird, um den Makroorganismus hochgradig zu schädigen. Schränkt hingegen der Mikroorganismus — freiwillig oder gezwungen — seine Vermehrung ein, so kann die Infektion lange Zeit ohne sichtbaren Schaden ertragen werden, wie dies bei den parabiontischen Infektionen zutrifft.

Die parasitischen stellen jenen Fall vor, wo bei mangelndem Funktionsausgleiche die unbeschränkte Vermehrung kleiner Kreise im Innern des großen schließlich zu einer vollständigen Funktionsaufhebung desselben führen muß, d. h. zu Krankheit und Tod.

Geschildert sind hier nur die einfachsten Verhältnisse unter der durchaus willkürlichen Annahme, daß die Funktionen innerhalb des Kreises, der den Makroorganismus repräsentieren soll, gleichmäßig verteilt sind und daß der Mikroorganismus keine anderen Störungen hervorbringen kann, als die durch unmittelbare Funktionsdeckung. Es bedarf kaum eines Hinweises, daß diese Annahmen in Wirklichkeit nicht zutreffen, daß schon im Protozoon gewisse Funktionen von besonderer Bedeutung lokalisiert sind und daß eine andere Funktionsstörung durch den Mikroorganismus als nur durch bloße Deckung sehr leicht möglich ist, z. B. eine Fernwirkung durch Bildung von Giften. Aber zunächst

sollte das Schema nur der Darstellung der allerallgemeinsten Verhältnisse dienen; im Bedarfsfalle ist es sehr wohl der Erweiterung fähig.

Es läßt aber noch in seiner einfachsten Gestalt eine Ableitung von größter Wichtigkeit zu. Wenn Teile des Funktionskreises des Makroorganismus durch den Kreis des Mikroorganismus gedeckt, also die daselbst vorgestellten Funktionen gestört werden, so findet anderseits natürlich auch die Deckung des kleinen Funktionskreises durch den großen statt, d. h. auch die Funktionen des Mikroorganismus müssen bei der Infektion eine Störung erfahren, was nichts anderes als eine Folge des Bestehens der Lebensundurchdringlichkeit ist. Bezeichnet man aber eine Störung der normalen Funktionen als Krankheit, so ergibt sich der nur auf den ersten Blick hin paradoxe Satz, daß bei jeder Infektion beide an ihr beteiligte Organismen, der infizierende wie der infizierte, krank werden müssen.

Noch weitere Folgerungen lassen sich bei der Ableitung des Schemas ziehen, wobei zunächst die willkürliche Annahme festgehalten sei, daß an jeder Stelle des den Organismus darstellenden Funktionskreises sämtliche Funktionen gleichmäßig verteilt seien. Es ist bekannt, daß die Funktionen einer gewissen Steigerung fähig sind, welche gewöhnlich auf äußere Anlässe, Reize, hin auftritt. Nun wird wohl ohne Frage die Ansiedlung eines fremden Kreises einen sehr starken Reiz bilden müssen, und man kann sich leicht vorstellen, daß nicht alle Funktionen gleichmäßig, sondern einige mehr, andere weniger gesteigert werden. Sind nun einige derselben derart tätig, daß sie die Funktionen des Mikroorganismus besonders zu beeinträchtigen imstande sind, so wird man, mit Recht von Abwehr oder Schutzkräften des Organismus sprechen gleichviel ob diese Funktionen von vornherein nur diesen oder auch noch Zweinen anderen eck haben.

Was für den Makroorganismus gilt, muß analog auch für den Mikroorganismus zutreffen. Auch für ihn muß die Möglichkeit des Vorhandenseins und der eventuellen Steigerung von Funktionen zugegeben werden, die für seine Ansiedlung und seinen Aufenthalt innerhalb des fremden Funktionsbereiches von besonderer Bedeutung sind und die man deshalb als Angriffskräfte auffassen kann. Naturgemäß wird zwischen den Angriffs- und Schutzkräften von vornherein der meiste Gegensatz bestehen, zwischen ihnen wird jener Kampf entstehen, der jeder Infektion ihren eigentlichen Charakter verleiht.

Der Ausgang der Infektion kann ein sehr wechselnder sein. Gelangt der Mikroorganismus einmal zur Ansiedlung und zur Vermehrung, welche der Makroorganismus in keiner Weise mehr aufhalten oder beschränken kann, so muß schließlich seine Funktionsstörung eine Höhe

erreichen, daß damit ein Weiterleben von selbst aufhört. In der Regel ist aber der Verlauf der Infektion in der mannigfachsten Weise, teils durch das Eingreifen von, wenn auch an sich unzureichenden Schutzmitteln des Makroorganismus, teils durch besondere Eigenschaften des Mikroorganismus, unter denen Giftbildung eine hervorragende Rolle spielt, modifiziert, und es ist Sache der speziellen Infektionslehre in jedem Falle die Details zu analysieren und aufzuklären. Erweist sich aber der Mikroorganismus den Schutzmitteln des Makroorganismus gegenüber als zu schwach, so tritt entweder sofortiges Absterben desselben ein oder die Funktionen desselben werden so beschränkt, daß man von einem eigentlichen Leben nicht mehr sprechen kann. Wird z. B. auch nur die Vermehrung des Mikroorganismus dauernd aufgehalten, so erfolgt das Absterben von selbst, womit dann die Infektion definitiv beseitigt ist. Eine nur scheinbare Infektion liegt vor, wenn Sporen eines Bazillus, die nicht im Körper selbst gebildet sind, längere Zeit an einer Stelle des Körpers lebensfähig bleiben. Die eigentliche Infektion beginnt in einem solchen Falle erst mit der Auskeimung der Spore und dem Leben und der Vermehrung des Keimlings.

Damit kann der frühere Zustand des Makroorganismus wieder hergestellt sein, sehr oft aber wird diese Rückkehr erst durch ein Übergangsstadium hindurchgehen müssen. Die Funktionsstörung wird vielfach zu groß gewesen sein, als daß mit dem Aufhören der Ursache sofort auch die Folgen verschwinden könnten. Ganz allgemein ausgedrückt wird die gesteigerte Tätigkeit der Schutzkräfte noch eine Zeit lang andauern. Es kann sogar eine Funktionsänderung zurückbleiben, die dann den Charakter der Spezifität tragen wird, indem gewisse Funktionen, die besonders stark in Anspruch genommen waren und deren gesteigerte Tätigkeit von der Art und den Eigenschaften des ursprünglichen Infektionserregers bestimmt wurde, sich eine Zeitlang erhalten, obwohl sie nunmehr nutzlos geworden sind. Darauf beruhen die Erscheinungen der Immunität in ihren verschiedenen Formen.

V. Die Verteidigungsmittel des Makroorganismus.

Die allgemeine Ableitung des Infektionsverlaufs, die im vorhergehenden Kapitel gegeben wurde, liefert zugleich sehr zweckmäßig die Einteilung des Stoffes, wenn man daran geht, den besonderen Fall der bakteriellen Infektionen bei höheren tierischen Lebewesen einer Analyse zu unterziehen. Es muß zunächst untersucht werden, auf welche Weise der Makroorganismus seine Lebensundurchdringlichkeit aufrecht erhält, welche Mittel der Mikroorganismus hat oder beibringen kann, um sie

zu überwinden, in welcher Art die normalen Funktionen beider in der Infektion verändert werden und wie alle diese Besonderheiten bei den verschiedenen bakteriellen Infektionen zum Ausdrucke kommen, was dann den Versuch einer Aufstellung des natürlichen Systems der Infektionen bedeutet. Anzuschließen hätte sich dann ein Überblick über diejenigen Veränderungen des Makroorganismus, welche nach einer abgewehrten Infektion zurückbleiben und die in vielen, aber nicht allen Fällen den Charakter einer Immunität tragen werden.

Über die Verteidigungsmittel des Makroorganismus sind wir verhältnismäßig sehr gut unterrichtet, was der nicht immer ausdrücklich ausgesprochenen, aber fast immer deutlich erkennbaren Tendenz zu verdanken ist, der Funktion dieser das einzige oder doch der Hauptsache nach entscheidende Moment für das Zustandekommen einer Infektion zuzuschreiben. Dem Mikroorganismus kommt bei einer solchen Betrachtungsweise eine zwar bedeutsame, aber doch wesentlich nur passive Rolle zu; ist er gerade so beschaffen, daß die Schutzkräfte ihn gar nicht oder doch nicht hinreichend, meist nur im Sinne einer Abtötung beeinflussen können, so erfolgt die Infektion, im andern Falle nicht. Naturgemäß bildete für so angelegte Infektionsstudien der Bazillus eigentlich nur das Testobjekt für die Wirkung der Körperschutzkräfte, deren genaue Bestimmung und Kenntnis das erste Erfordernis bildete. Ganz gleichmäßig wurde aber auch dieses Studium nicht durchgeführt, was wieder mit dem Vorwiegen bestimmter Theorien zusammenhängt.

Während die einen in den Körperzellen das Verteidigungsmittel des Körpers schlechtweg erblickten, schrieben die andern den Säften die überragende Bedeutung zu, und die Umstände brachten es mit sich, daß das Studium der letzteren am eifrigsten und erfolgreichsten betrieben wurde, so daß zeitweise das ganze Infektions- und Immunitätsproblem von der richtigen und erschöpfenden Kenntnis der Säftewirkungen abhängig erschien.

Als Repräsentant der Körpersäfte und der in ihnen enthaltenen Funktionen galt seit jeher das Serum, so daß das, was an ihm festgestellt wurde, ohne weiteres auch Anwendung für die meisten, wenn auch nicht für alle Körperflüssigkeiten fand. Im ganzen kann man dies auch wirklich annehmen, wenngleich viele Anzeichen dafür vorhanden sind, daß z. B. die Flüssigkeiten in serösen Höhlen sich vom Serum in ihren Wirkungen deutlich unterscheiden; Flüssigkeiten, die entweder reine Sekrete sind oder solche in großer Menge enthalten, sind natürlich anders zu beurteilen.

Das Serum besitzt nun den Bakterien gegenüber eine Anzahl von

Eigenschaften, die teils sehr genau, teils erst sehr unvollkommen studiert sind. Zu den ersteren gehören seine agglutinierenden und bakteriolytischen Wirkungen gegen geformte und seine präzipitierenden gegen gelöste Bakterien, zu den letzteren seine kombinierte Bakterizidie mit Leukozyten, sowie seine Fähigkeit an Bakterien Veränderungen ihrer morphologischen und physiologischen Eigenschaften hervorzubringen, welche man nach ihrem gewöhnlichen Fundorte, im infizierten Tierkörper unter dem Begriffe ihrer Animalisierung zusammenfassen kann.

Die ersten, teils schon am normalen, in ausgeprägterer Weise an gewissen Immunseren beobachteten Effekte führt man entweder, wie dies die gegenwärtig herrschende Anschauung tut, auf das Vorhandensein dreier verschiedener Substanzen, der Agglutinine, Bakteriolysine und Präzipitine zurück, oder man betrachtet die drei Reaktionen als verschiedene, je nach den äußeren Umständen erfolgende Erscheinungsweisen einer und derselben Einwirkung der im Serum enthaltenen Stoffe auf die Bakteriensubstanz. Augenblicklich ist diese Detailfrage für unsere Betrachtung nur von nebensächlichem Interesse.

Wichtiger ist das Objekt und die Art und Weise dieser Wirkungen, Das Objekt aber ist die Bakteriensubstanz schlechtweg, nicht die lebende Bakteriensubstanz. Es ist nicht notwendig die Beweise dafür in extenso wiederzugeben, da es sich um allgemein geläufige Dinge handelt. Sie liegen zunächst darin, daß diese Reaktionen in prinzipiell gleicher Weise an lebenden wie an abgetöteten Bakterien erfolgen, sowie darin, daß der Immunzustand, der auf die Einverleibung von Bakterien an geeignete Tiere hin eintritt, derselbe ist, gleichviel, ob man lebende oder tote oder gelöste, extrahierte Bakterien verwendet. Für die Wirkungsweise der Säfte ist aber bezeichnend die sog. Komplexität derselben, d. h. die Erscheinung, daß das Eintreten der eigentlichen Reaktion erst eine Vorbereitung der reagierenden Substanz verlangt, die durch einen im Serum enthaltenen Stoff, der an sich die Reaktion nicht auslösen würde, erzielt wird. Überall ist die Anwesenheit eines „Immunkörpers“, der vorbereitet, und eines „Komplementes“, das die eigentliche, sichtbare Wirkung veranlaßt, notwendig. Das nähere Detail des Vorganges, das durch die Untersuchungen zur Theorie Ehrlichs den Gegenstand der meisten gegenwärtigen Arbeiten bildet, hat wieder vorläufig nur sekundäre Bedeutung. Genau die gleiche Wirkungsart treffen wir aber auch dann an, wenn das Serum auf gar nicht der Vermehrung fähige, geformte oder gelöste Stoffe (Blutkörperchen, fremdes Eiweiß) einzuwirken hat, so daß die Aktivität der Säfte gegen Bakterien nur einen Sonderfall der Aktivität desselben gegen körperfremde Substanzen einer bestimmten Zusammensetzung überhaupt, darstellt.

Alle diese Feststellungen lassen aufs deutlichste erkennen, daß sich die reinen Säftewirkungen gegen die Bakterien als Fremdkörper besonderer Art (von Antigennatur, wie der moderne Ausdruck lautet) richten und daß ihr Leben und ihre Vermehrungsfähigkeit im Organismus, also jene Momente, welche gerade für die Infektion am charakteristischsten sind, dafür ohne unmittelbaren Belang bleiben. In dieser Hinsicht gibt es sehr überzeugende Versuche. Die später noch ausführlich zu erwähnenden halbparasitischen Bakterien haben unter andern die Eigentümlichkeit, daß sie erst dann erfolgreich zur Ansiedlung im Tiere gelangen, wenn sie in einer bestimmten, durch den Versuch zu ermittelnden Anzahl von Individuen, bei geeigneter Impfmethode eingeführt werden. Eine geringere Zahl, z. B. der dritte Teil davon infiziert nicht mehr mit Erfolg, und man kann sich durch direkte Beobachtung leicht davon überzeugen, daß die Ursache davon zum größten Teile sicher in der sofort stattfindenden Bakteriolyse dieser Keime, die ihr Absterben herbeiführt, zu suchen ist. Injiziert man aber gleichzeitig eine gewisse, gar nicht sehr große Menge von toten Bakterien, so erhält man auch mit dem Bruchteil der sonst infizierenden Dosis der lebenden Bakterien typische Vermehrung im Tierkörper. Der Grund dafür ist unschwer zu ermitteln. Die Säftewirkungen sind nicht unerschöpflich und werden durch ihre eigene Tätigkeit aufgezehrt. Beide Komponenten eines aktiven Serums lassen sich durch Bindung an den reagierenden Stoff beseitigen. Vorausgesetzt, daß nur die Bakteriolyse der Säfte tätig wäre, ist daher eine Infektion, wie die als Beispiel genannte nur dann möglich, wenn die Menge der injizierten Bakterien größer ist, als daß sie die Aktivität der Körperflüssigkeiten innerhalb einer gewissen, kurzen Zeit zur Vernichtung bringen könnte. Um aber diese Menge zu erreichen, ist es gar nicht notwendig, daß die Bakterien sämtlich lebend sind, nur genug von ihrer Substanz muß anwesend sein.

In diesem Sinne ist es zu verstehen, wenn man sagt, daß die reinen Säftewirkungen zwar antibakteriell sein können, aber nicht antiinfektiös sind. Sie sind nur dann gleichzeitig beides, wenn ihre Wirkung zur Vernichtung aller eingeführten Bakterien in kurzer Zeit ausreicht, wie dies in hervorragendstem Maße bei Immuntieren der Fall ist, welche gegen gewisse Halbparasiten vorbehandelt sind. Überall dort aber, wo ein Bazillus der Säftewirkung eines Tieres gar nicht oder nur in unzureichendem Maße unterliegt oder wo sich zeigen läßt, daß von Bakterien, welche der Bakteriolyse entgehen, dennoch keine Infektion ausgeht oder wo man die Bakteriolyse durch künstliche Mittel aufheben kann, ohne deswegen schon eine Infektion zu erzielen, läßt sich das Ausbleiben der Infektion durch die reinen Säftewirkungen nicht erklären.

An Beispielen für solche Fälle besteht kein Mangel, und teilweise soll darauf noch in anderem Zusammenhange näher eingegangen werden.

Deswegen aber, weil die reine Bakteriolyse der Säfte — nur dieser kommt von allen sonstigen Serumeigenschaften eine direkt antibakterielle Bedeutung zu — nicht zur Erklärung aller Infektionserscheinungen ausreicht, soll ihre Wirksamkeit nicht unterschätzt werden; dort, wo sie zur Wirkung kommen kann, stellt sie ohne Zweifel ein überaus mächtiges Werkzeug zur Erhaltung der Lebensundurchdringlichkeit dar. Noch weniger soll etwa behauptet werden, daß die Säfte überhaupt im Vergleich zu anderen Verteidigungsmitteln des Organismus geringwertig wären, sie stellen einen Teil der Schutzkräfte des Organismus vor, der ebenso in Anspruch genommen wird, als die andern, und es läßt sich gegenwärtig schon in den ersten Umrissen erkennen, daß sie noch ganz andere Funktionen als nur die der bloßen Bakteriolyse im Reagensglasversuche wie im Tierkörper zu erfüllen haben, und die genaue Erforschung dieser dürfte — so mißlich auch eine Prophezeiung immer ist — noch eine Periode der Infektionsforschung ausfüllen. Denn daß die Fähigkeit zur Entfaltung bakterizider Effekte noch nicht die ganze Bedeutung der Körpersäfte ausmacht, läßt sich bereits jetzt erkennen, wenn man sieht, welch ungünstigen Einfluß die Beseitigung ihrer Wirkungsmöglichkeit auch in jenen Fällen hat, wo von einer direkten Bakteriolyse von vornherein keine Rede ist. So üben Blut und Serum von Meerschweinchen auf die Erreger des Milzbrandes und der Hühnercholera niemals eine Bakteriolyse aus, und dennoch hat die Anwendung der verschiedenen Mittel, welche die Bakteriolyse in der Bauchhöhle aufzuheben imstande sind, einen sehr auffällig begünstigenden Einfluß auf das Zustandekommen der intraperitonealen Infektion. Darauf wird später erst im Zusammenhange einzugehen sein. Jetzt sollen diese Beobachtungen nur den Übergang zu den noch wenig erforschten, andersartigen Fähigkeiten der Säfte bilden.

Von diesen kommt in erster Reihe die animalisierende Wirkung der Säfte auf die Infektionserreger in Betracht, d. h. jene Eigenschaft derselben, vermöge deren die Bakterien Veränderungen ihrer physiologischen und zum Teil auch ihrer morphologischen Besonderheiten erfahren. Die Besprechung derselben erfolgt aber besser im nächsten Kapitel, welches dem Verhalten der Bazillen während der Infektion gewidmet ist.

Das Studium einer weiteren Säftefunktion, welche nur zusammen mit den Körperzellen ausgeübt wird, setzt die Kenntnis von den Wirkungen der Leukozyten, als der andern Verteidigungswaffe des Makroorganismus voraus.

Um sich über die Möglichkeit der Beteiligung von Körperzellen am

Kampfe des Organismus gegen eine Infektion ein Urteil zu bilden, muß man berücksichtigen, daß bei allen Metazoen eine weitgehende Spezialisierung der Körperfunktionen durch Verteilung derselben an verschiedene Zellen und Zellgruppen eingetreten ist. Dadurch, daß sich bestimmte Zellen gewisse Leistungen ausschließlich vorbehalten, konnten diese Leistungen an sich auf den höchsten Grad der Vollkommenheit gebracht werden, aber die Zellen wurden dadurch auch spezialisiert, gaben z. B. die selbständige Ernährung auf und waren bezüglich derselben nunmehr auf die Hilfe anderer Zellgruppen angewiesen. So konnte es geschehen, daß von den vielen Zellen, die den Körper eines Metazoon bilden, nur ganz wenige noch ein relativ selbständiges Dasein führen und eventuell auch ohne Zusammenhang mit den übrigen eine Zeitlang am Leben bleiben können. Es sind außer den Leukozyten nur noch wenige Zellarten, die hierher zu rechnen wären. Diese aber führen innerhalb des Organismus sozusagen eine Sonderexistenz, besitzen die Fähigkeit der Lokomotion, der intrazellulären Verdauung und Ernährung.

Von hochspezialisierten Zellen wird man nun im allgemeinen keine besonderen Leistungen als ihre spezifischen erwarten können, und sie werden wenig geeignet sein, gegen ein so ungewöhnliches Ereignis, wie es eine Infektion ist, außergewöhnliche Fähigkeiten zu entwickeln. Immerhin schreibt man mit vollem Recht einigen derselben einen Infektionsschutz zu. Es genügt aber hier, nur auf den Schutz einfach hinzuweisen, den z. B. die lückenlose Epitheldecke oder das richtige Funktionieren gewisser Sekretzellen gegen das Eindringen von Infektionserregern gewährt; denn für die gegenwärtige Betrachtung handelt es sich vielmehr um diejenigen Verteidigungsmittel, welche in Tätigkeit treten, sobald die Bakterien bereits in den Körper eingedrungen sind, und dafür kommen die Leukozyten in allererster Reihe in Betracht.

Zunächst ist es die selbständige Aufnahmefähigkeit dieser Zellen, welche sie befähigt, kleine körperliche Elemente, darunter auch Bakterien, einzuschließen und so gewissermaßen von den übrigen Zellen des Organismus fernzuhalten. Der Leukozyt infiziert sich sozusagen selbst und verhütet dadurch, daß der Bazillus in eine spezialisierte Zelle eindringt. Würde jeder einzelne Bazillus so von Leukozyten aufgenommen, so würde die allen Zellen eines Metazoon drohende Infektion in eine solche der Leukozyten allein umgewandelt und damit auch der ganze Kampf diesen allein überlassen. Gerade sie sind aber zu einem solchen in sehr guter Weise ausgerüstet, da ihnen auch noch intrazelluläre Verdauung zukommt und die Bakterien zu den Elementen gehören, welche einer solchen unter Verlust ihrer Lebensfähigkeit unterliegen. Es wäre die

Phagozytose in reinster und einfachster Form, die so die Undurchdringlichkeit des Organismus aufrecht erhielte. Vermöge ihrer noch sehr selbständigen Beweglichkeit sind aber die Leukozyten überdies imstande, sich an jene Orte zu begeben, von denen ein leukotaktischer Reiz ausgeht, und Bakterien und deren Stoffwechselprodukte üben einen solchen in sehr vielen Fällen aus. Alle diese, vom Begründer der Phagozytentheorie, Metschnikoff und seinen Anhängern mit Recht hervorgehobenen Eigentümlichkeiten lassen in den farblosen Blutkörperchen sehr kräftige Verteidigungsmittel erkennen, und der Verlauf vieler Infektionen zeigt das Eintreten von Phagozytose in mehr oder minder hohem Grade; es scheint auch Fälle zu geben, wo sich tatsächlich die gesetzte Infektion des Tieres in eine solche seiner Leukozyten umwandelt, wo die Beseitigung der Infektionsgefahr ausschließlich nur der Phagozytose zufällt, wie z. B. bei der intraperitonealen Injektion von Schweinerotlaufbazillen in das dagegen immune Meerschweinchen.

In anderen und zwar den häufigeren Fällen bemerkt man wohl bei der Beobachtung des Infektionsverlaufes ebenfalls die phagozytäre Tätigkeit der Leukozyten, jedoch nicht in der Schnelligkeit und in dem Umfange, daß sie allein die erfolgreiche Bakterienabwehr erklären könnte. Man kann sagen, daß man nur bei wenigen Infektionen die Phagozytose ganz vermißt, bei noch weniger aber sie als das einzige Abwehrmittel des Organismus ansprechen kann. Und selbst in diesen Fällen darf man nicht an eine ganz selbständige Tätigkeit der Zellen denken, sie erfahren vielmehr eine sehr ausgiebige Unterstützung durch eine, erst in den letzten Jahren gewürdigte Eigenschaft der Körpersäfte, die als bakteriotrope oder opsonische ihre Würdigung gefunden hat und die vorher nur deshalb nicht unter den neuaufgefundenen Säftewirkungen genannt wurde, weil bisher ihre Beziehungen zu den reinen Säftewirkungen sowie zu den später zu besprechenden leukotaktischen nicht vollständig aufgeklärt sind. Um ihr Studium haben sich Wright, Neufeld, Gruber u. v. a. sehr verdient gemacht.

Es handelt sich dabei um eine kombinierte Wirkung von Zellen und Säften, insofern als eine Phagozytose, die bei normalen Bakterien nicht eintreten würde, ermöglicht wird, sobald die Säfte zugegen sind und durch ihre Opsonine oder Bakteriotropine die Bakterien beeinflußt haben, wobei sich zeigen läßt, daß die Opsonine, ähnlich den bakteriolytischen Immunkörpern aus dem Serum verschwinden und an die Bakterien herantreten. Durch Immunisierung kann in vielen Fällen die opsonische Säftewirkung gesteigert werden, wobei wieder die bloße Bakteriensubstanz, nicht die Vitalität derselben das Bestimmende zu sein scheint. In gewissen Fällen, z. B. bei der Immunität gegen Pneumo-

kokken scheint die gesteigerte opsonische Kraft der Körpersäfte, in Verbindung mit der dadurch ermöglichten intensiven Phagozytose, die Widerstandsfähigkeit des Organismus ganz oder doch zum größten Teile zu verursachen, in vielen andern reicht sie aber als Erklärungsgrund nicht hin, sei es, daß eine besonders ausgeprägte Opsonität nicht vorhanden ist, sei es, daß andere Schutzmittel schneller und kräftiger wirken. Gleichwohl wird man nicht im Zweifel sein, die bakteriotropen Säftewirkungen unter die wertvollen Verteidigungsmittel des Organismus zu rechnen, da sie die Phagozytose in so überaus wirksamer Weise zu unterstützen, unter Umständen erst herbeizuführen imstande sind.

Die Opsonine geben bereits ein Beispiel für die Wichtigkeit des Zusammenwirkens von Säften und Zellen, dessen Bedeutung durch Untersuchungen über die direkt bakterizide Kraft von Serum-Zellkombinationen erhöht wird. Es ist für den Gang einer methodischen Untersuchung selbstverständlich vorteilhaft, wenn man bei der gleichzeitigen Einwirkung zweier Dinge auf ein drittes, zuvor feststellen kann, welchen Effekt jedes einzeln auf den reaktionsfähigen Körper hat. Der Gegensatz, der sich allmählich zwischen den Anhängern der reinen humoralen und der rein zellulären Verteidigungkräfte des Tierorganismus gegen Infektionen herausgebildet hatte, führte überdies dazu, daß vielfach das Studium der Zellen über dem der Säfte zu kurz kam und umgekehrt. Dennoch erscheint es ganz unnatürlich, wenn man den Verhältnissen, die im Tierkörper herrschen müssen, durch eine einseitige Betonung dieser oder jener beizukommen glaubt. Denn beide sind ja aufeinander angewiesen, stehen mindestens in sehr engen Beziehungen zueinander. Es kann noch unter Umständen der Fall vorkommen, daß im Tiere die Säftewirkung so rasch einsetzt, daß Leukozyten nicht mehr in Tätigkeit treten können, wie es beim typischen Pfeifferschen Versuche in der Bauchhöhle des hochimmunisierten Meerschweinchens zutrifft, obwohl selbst da noch ein gewisses Eingreifen der Zellen wahrscheinlich ist. Unter keinen Umständen aber ist es möglich, sich die Leukozyten im Tiere ohne die unmittelbare Berührung mit den Säften zu denken, und die Berührung wird sofort weitere Bedeutung erlangen, sobald sich eine auch nur mögliche Beeinflussung der Zellen durch die Säfte und deren Besonderheiten ergibt. Deshalb kann das Studium der Einwirkung von Zellen in einem sog. indifferenten Medium (physiologische Kochsalzlösung) oder überhaupt in einem Medium, das sich nicht auch in der gleichen Form im Tiere während einer Infektion findet, nur einen vorbereitenden, sozusagen didaktischen Wert haben. Im ganzen läßt sich übrigens nach den bisherigen Ergebnissen sagen, daß die Leukozyten, wenn sie in indifferenten Medien überhaupt Wirkungen erkennen lassen, dies in prin-

zipiell gleicher Weise tun wie in den Säften, nur daß ihre quantitativen Leistungen ungleich geringere sind.

Die bakteriziden Wirkungen auf Bakterien, die von Leukozyten ausgeübt werden, sind zweifacher Art. Zunächst solche, welche erst dann auftreten, wenn die Bakterien vorher durch Phagozytose in das Innere der Zellen aufgenommen sind. Man hat seit jeher und wohl mit vollem Rechte das Absterben der phagozytierten Bakterien als einen Akt der selbständigen, intrazellulären Verdauung angesehen, welche außer den Leukozyten nur noch sehr wenigen anderen Arten von Zellen der höheren Tiere eigentümlich ist, während geringe Reste vielleicht sich noch bei vielen, sonst schon spezialisierten Zellen erhalten haben. Darüber, daß tatsächlich lebende Mikrobien aufgenommen und auch im Innern der Leukozyten vernichtet werden, kann heute wohl kaum mehr ein Zweifel bestehen, obwohl mehrfach behauptet wurde, daß die während vieler Infektionen so häufig zu beobachtende Phagozytose sich nur an Bakterien vollziehe, welche vorher auf eine andere Weise abgetötet worden seien. Die unmittelbare Beobachtung läßt aber über die Aufnahme lebender Bakterien und ihre oft mikroskopisch sichtbar zu machende Degeneration im Innern des Zelleibes keine Unsicherheit aufkommen. Hingegen kann und wird es natürlich auch oft vorkommen, daß erst Bakterien, die schon vorher durch reine Säftebakteriolyse abgestorben sind, nachträglich noch der Phagozytose und der intrazellulären Verdauung verfallen; die Cholerainfektion immuner Meerschweinchen, bei welcher die in Granula zerfallenen und sicher zum Teil toten Vibrionen dann der Phagozytose im stärksten Maße unterliegen, gibt dafür ein gutes Beispiel. Anderseits gibt es sicher Fälle, wo die Phagozytose von Bakterien höchstens als extreme Rarität, wenn überhaupt, zu beobachten ist, und es kommt oft genug vor, daß zwar intensive Phagozytose eintritt, der aber kein Zugrundegehen der Bakterien nachfolgt, so daß man mit Recht die Phagozytose der Verschleppung von Infektionskeimen über den ganzen Organismus hin beschuldigt hat, ganz abgesehen von jenen, bei manchen Bakterien sehr oft, bei andern nur gelegentlich zu beobachtenden Fällen, wo die Bazillen im Innern des Leukozyten selbst zur Vermehrung gelangen und nun ihrerseits seine Zerstörung herbeiführen.

Der Ausdruck „intrazelluläre Verdauung“ besagt sehr wenig, wenn es nicht gelingt zu sagen, auf welche Art eine solche zustande kommt. Man darf aber wohl teils nach Analogie mit den Erfahrungen an einzelligen Lebewesen, teils auf Grund direkter Beobachtungen annehmen, daß es sich dabei um die Wirkung besonderer Verdauungsstoffe (Fermente) handle, im Prinzip ganz ähnlich wie bei der extrazellulären

Verdauung im Magendarmkanale. Wie man aber z. B. durch Extraktion der Magenschleimhaut die wesentlich wirksamen Verdauungssäfte erhalten und dann außerhalb des Tierkörpers zur Tätigkeit bringen kann, so hat man es bereits sehr frühzeitig versucht, auch von Leukozyten durch verschiedene Extraktionsmethoden die bakterizid wirkenden Stoffe zu gewinnen und dann, von den Zellen getrennt, auf Bakterienvernichtung zu prüfen. Es ist nicht möglich, auf die Methoden dieser erfolgreichen Versuche näher einzugehen, welche die tatsächliche Existenz und Isolierbarkeit bakterizider Stoffe in den Leukozyten der verschiedensten Tiere bewiesen haben; es ist nicht wahrscheinlich, daß dieselben mit den genauer chemisch bestimmbaren Zellbestandteilen, etwa den Nukleinsäuren identisch seien, wie man dies eine Zeitlang geglaubt hat. Wohl aber ist es durchaus wahrscheinlich, daß das die gleichen Stoffe sind, die, wenigstens der Hauptsache nach, die intrazelluläre Bakterienvernichtung herbeiführen. Auf gewisse Besonderheiten dieser Bakterizidie, vor allem auf die auffällige Unempfindlichkeit mancher sonst sehr labiler Bakterienarten gegen dieselbe wird weiterhin noch zurückzukommen sein.

Eine sehr wichtige Frage, die in der Geschichte der Immunitätsforschung schon mehrfach eine Rolle gespielt hat, ist die nach dem Zusammenhange der intrazellulären Bakterienvernichtung durch Leukozyten mit extrazellulären, keimfeindlichen Aktionen, die aber doch in Verbindung mit der Anwesenheit von diesen Zellen stehen. Zum erstenmale tauchte sie auf, als Buchner, ausgesprochen in der Absicht die humorale Theorie der Infektionsabwehr mit der zellulären zu verbinden, einen genetischen Zusammenhang der bakteriziden Serumstoffe mit den antibakteriellen Substanzen der Leukozyten festzustellen suchte. Die Serumstoffe sollten Abkömmlinge von Zellen sein. Die vielfachen Versuche, die in Rücksicht auf diese Anschauung unternommen wurden und an denen sich namentlich Schattenfroh beteiligt hat, haben zwar nicht eine direkte Widerlegung derselben ergeben, aber doch gezeigt, daß ein unmittelbarer Zusammenhang schwerlich bestehen kann. Es bestehen bedeutende Unterschiede der Thermolabilität, indem die Zellstoffe im allgemeinen weit thermoresistenter sind als die der Säfte, weiter Unterschiede in der Wirksamkeit auf gewisse Bakterienarten, von denen z. B. Choleravibrionen der Serumwirkung sehr leicht, den isolierten Leukozyten sehr wenig unterliegen, während bei Milzbrand für viele Tierarten gerade das Gegenteil zutrifft. Schließlich ist zu erwähnen, daß sich aus den Leukozyten die in den Säften soweit verbreiteten hämolytischen Substanzen bei Anwendung der gleichen Methoden, die stark bakterizide Extrakte lieferten, nicht erhalten lassen. Allerdings läßt sich mit diesen Ergebnissen der

genetische Zusammenhang von Serum und Zellstoffen nicht widerlegen, da eine völlige Identität der abgesonderten Stoffe mit dem Zustande, in welchem sie sich an ihrem Ursprungsorte befinden, nicht notwendig sein muß. Metschnikoff, der gegenwärtig einen solchen Zusammenhang am meisten vertritt, nimmt, auf Versuche Levaditis gestützt, sogar bestimmte Zellen als getrennte Ursprungstellen für die beiden Komponenten der Serumaktivität (Makro- und Mikrozytase) an, doch steht jedenfalls der unwidersprochene Nachweis der Herkunft der Säfteaktivität aus den Leukozyten noch aus.

Ein anderer und zwar sehr wichtiger Fall von extrazellulärer Leukozytenbakterizidie liegt vor, wenn die Anwesenheit von Leukozyten zur Erzielung einer starken Keimvernichtung erforderlich ist, obwohl eine Phagozytose nach der Art der verwendeten Bakterien überhaupt nicht eintritt, oder künstlich ohne Beeinträchtigung des Effektes verhindert werden kann oder wenn die Keimabtötung zu der dabei gleichzeitig erfolgenden Phagozytose nicht im Verhältnisse steht. In diesen Fällen, insbesondere im ersten und dritten muß man annehmen, daß von seiten der Leukozyten bakterizide Stoffe abgegeben werden, ins umgebende Medium übergehen und daselbst zur Wirkung gelangen. Man hat mit Recht von einer Sekretion bakterizider Leukozytenstoffe gesprochen, und es ist eine in vielfacher Hinsicht bemerkenswerte Erscheinung, daß derart zu erklärende antibakterielle Effekte in vielen Fällen nur dann im Maximum eintreten, wenn als Aufschwemmungsflüssigkeit der Zellen die Körpersäfte in ihrem natürlichen, „aktiven“ Zustande dienen. So kann es geschehen, daß Bakterien, die weder vom Serum, noch von den Leukozyten einer Tierart in höherem Grade beeinflußt werden, der vereinten Wirkung beider erliegen. Damit ist, obwohl die bezüglichen Studien, die man, von einigen älteren, mehr gelegentlichen Angaben, abgesehen, namentlich den Arbeiten von Weil und seinen Mitarbeitern verdankt, noch keineswegs abgeschlossen sind, die Reihe der gegen Bakterien gerichteten Schutzmittel des Körpers erweitert worden. Nicht nur Körpersäfte und nicht allein Körperzellen, auch beide in ihrer Vereinigung stellen sich der Ansiedlung und Vermehrung der Bakterien im lebenden Tierkörper entgegen. Allerdings haben auch alle derartigen Versuche, sobald sie sich nur auf eine größere Anzahl verschiedener Bakterien erstreckten, ergeben, daß die erwähnten Schutzmittel durchaus nicht in gleicher Weise tätig sind. Es gibt, um nur die gröbsten Beispiele zu erwähnen, Bakterien, die nur durch Säfte, andere, die nur durch Leukozyten abgetötet oder gehemmt werden, und es scheint, wie später noch zu zeigen sein wird, daß diese Beeinflussungsweise keine ganz zufällige ist, sondern mit andern Besonderheiten der-

artiger Infektionserreger zusammentrifft, die schon heute den Entwurf eines Systems der bakteriellen Infektionen in den ersten Umrissen gestatten. Jedenfalls haben die zahlreichen und mühevollen Untersuchungen in dieser Hinsicht die Gewißheit erbracht, daß es einen vollständig einheitlichen Verteidigungsmechanismus gegen Bakterien nicht gibt und daß der Streit darüber, ob der Organismus sich nur durch humorale oder nur durch zelluläre Mittel zu schützen sucht, keinen Zweck hat. Der Tierkörper besitzt beide Mittel zur Aufrechterhaltung seiner Undurchdringlichkeit und wendet sie jedenfalls auch beide an, so gut er dazu imstande ist. Daß das eine Mal die Säfte, ein anderes Mal die Zellen als das Wichtigere erscheinen, liegt an den mit Infektion drohenden Bazillen bzw. an den Angriffswaffen, welche sie für eine erfolgreiche Infektion besitzen.

Die kombinierte Wirkung von Zellen und Säften, bei der es einer Aufnahme von Bakterien in das Innere des Zelleibes nicht bedarf, ist vielleicht nicht nur auf Leukozyten beschränkt, sondern kommt auch noch anderen, mehr oder weniger hochspezialisierten Zellen zu, die sonst nicht zur Verteidigung des Organismus beitragen können, doch hat sich bisher die Forschung noch zu wenig mit diesem Gegenstande beschäftigt.

Einiger Worte bedarf noch die Methode, durch deren Benutzung die eben dargelegten Kenntnisse über die Kampfmittel des Organismus erworben wurden. Sie bestand hauptsächlich in der Anstellung von Reagenzglasversuchen, bei denen die zu prüfenden Körperelemente auf die betreffenden Infektionserreger einwirkten. Je nach der Stärke der Abtötung oder der Entwicklungshemmung, welche die Bakterien dabei erlitten, wurde die größere oder geringere Dignität des untersuchten Elementes beurteilt. Diese Methode wird wohl auch weiterhin in Anwendung bleiben müssen, weil sie die einzige ist, welche ein Arbeiten unter reinen Verhältnissen gestattet, wo also nur die zu untersuchenden Körperteile wirken können, ohne daß man die erhaltenen Resultate auf unkontrollierbare Einflüsse zurückführen kann, wie dies im Versuche am lebenden Tiere immer möglich ist. Dennoch dürfen die Schwächen dieser Methode, die man bereits wiederholt hervorgehoben hat, nicht verkannt werden. Es fehlt nicht an Beispielen, wo die Schlüsse aus dem Reagensglasversuche dem Verhalten des Tieres beim Infektionsversuche direkt widersprechen, wofür nur auf die früher einmal gemachte Voraussetzung verwiesen sei, daß die Serumwirkung eines Tieres mit der Empfindlichkeit desselben für die Infektion übereinstimmen müsse, und die in kurzer Zeit ad absurdum geführt war. Es ist ein

Reagensglasversuch nur dann zu weiteren Schlüssen zu brauchen, wenn sein Ergebnis mit den Befunden im Tierversuche sich in Einklang bringen läßt, wobei man nicht außer acht lassen darf, daß im Tierkörper mehr und bessere Bedingungen für die Verteidigung desselben bestehen, als im allgemeinen auch beim besten Versuche in vitro. Ergibt sich keine Übereinstimmung, so bleibt das Resultat des Tierversuches das übergeordnete und es erwächst die Aufgabe, diesen Mangel richtig zu erklären, was im Falle des Gelingens zu den wichtigsten Ergebnissen führen kann. Bei Beachtung dieser natürlichen Grenzen der Geltung von Reagensglasversuchen, kann man sich derselben als einer wertvollen Forschungsmethode bedienen und aus ihnen die notwendigen Schlüsse ziehen, deren Prüfung dann meist durch neue Versuche möglich ist.

VI. Die Angriffsmittel des Mikroorganismus.

Den in allgemeinen Zügen geschilderten, meist antibakteriellen Verteidigungsmitteln des Makroorganismus gegenüber, kann es für den Mikroorganismus nichts Leichtes sein, zur Ansiedlung und zum Leben innerhalb des Funktionsbereiches desselben zu gelangen, zumal ja die Infektion unter natürlichen Verhältnissen wohl immer nur durch eine sehr kleine Anzahl von Bakterien erfolgt. Normalen Zustand des Makroorganismus vorausgesetzt, wird demnach eine Infektion nur möglich sein, wenn entweder der Bazillus von vornherein den antibakteriellen Funktionen des Körpers ganz oder doch soweit unzugänglich ist, daß diese nur eine Hemmung desselben bewirken können oder wenn er imstande ist, einen solchen Zustand anzunehmen; sonst muß er die Fähigkeit besitzen, die gegen ihn gerichteten Funktionen des Makroorganismus durch entsprechende Angriffsfunktionen seinerseits unwirksam zu machen.

Es gibt jedenfalls nur sehr wenige Bakterien, gegen welche sich nicht diese oder jene antibakterielle Wirkung des Makroorganismus, z. B. des Meerschweinchens auffinden ließe; ist diese aber der Fall, etwa beim Hühercholera- oder Tuberkelbazillus, so kann man doch aus der genauen Beobachtung des Tierversuches noch immer auf die Existenz von mindestens hemmenden Schutzmitteln des Tieres schließen. Bei vielen anderen Bakterien zeigen sich, im Reagenzglas und Tierversuche übereinstimmend, so starke bakterizide Effekte, daß eine relativ sehr geringe Menge von Serum oder von diesem mit Leukozyten ausreicht,

um binnen wenigen Stunden viele Tausende von Bakterien völlig zu vernichten und dennoch führt oft die kleinste Impfung zur erfolgeichen Infektion, wie etwa bei Milzbrand. Gerade solche Fälle zeigen aufs deutlichste, daß man der Erklärung der bakteriellen Infektion nicht näher kommen kann, wenn man nur die Körperschutzkräfte als tätig, die Bakterien als nur leidend ansieht. Es liegen dann jene, im vorigen Kapitel erwähnte Befunde vor, wo das Ergebnis der Untersuchung der Körperschutzmittel eine hohe Widerstandskraft des Tieres voraussetzen läßt, während der Tierversuch in seinem Ausgange die vollständige Hilfslosigkeit gegen die Infektion ergibt. Will man daraus nicht auf die vollkommene Unzuverlässigkeit unserer Untersuchungen über die Schutzkräfte des Organismus schließen, womit deren Wertlosigkeit ausgesprochen wäre, so muß man die Differenz hinreichend erklären können, und das ist nur möglich, wenn man nachweisen kann, daß die Schutzkräfte zwar auch im Organismus tätig sind, daß sie aber nicht hinreichend funktionieren können, weil sie auf übermächtige Gegenwirkungen stoßen. Diese gehen vom Mikroorganismus aus und ihre Kenntnis trägt zur Erforschung der Infektion sehr wesentlich bei.

Gehen wir vom einfachsten, sehr oft realisierten Falle aus, wo der bakterizide Versuch in vitro eine sehr hohe Empfindlichkeit des Bazillus gegen eines der antibakteriellen Körperschutzmittel ergibt. So ist z. B. der Choleravibrio gegen aktives Meerschweinchenserum oder dessen Kombination mit Leukozyten sehr empfindlich und tatsächlich sehen wir auch im intraperitonealen Meerschweinchenversuche, wie eine gewisse Menge von Vibrionen in der Bauchhöhle durch die vereinte Wirkung der Säfte und später der Zellen erfolgreich bekämpft wird. Daß eine erfolgreiche Infektion mit einer etwas größeren Vibrionenzahl gelingt, erklärt uns leicht ein weiterer Reagenzglasversuch, den wir jederzeit auch im Tiere nachahmen können und der zeigt, daß der Säftewirkung eine antagonistische Wirkung der Bakteriensubstanz entgegensteht, welche in größerer Menge die Bakterizidie aufhebt. Hier gibt der Reagenzglasversuch im ganzen eine befriedigende Erklärung des intraperitonealen Tierversuches ab, wenn auch manche Details unklar bleiben mögen.

Beim intraperitonealen Meerschweinchenexperimente mit Milzbrand finden wir zwar auch ausgesprochen antibakterielle Wirksamkeit der Säftezellkombination, wie sie sich in der Bauchhöhle vorfindet, so stark, daß vermöge derselben in vitro Tausende von Bazillen abgetötet werden können, müßten also auf ungefähr ähnliche Verhältnisse wie bei Cholera schließen, und doch lehrt die Erfahrung, daß ein Bruchteil

dieser Anzahl von Bakterien mit absoluter Sicherheit zur Infektion höchsten Grades führt. Wenn wir nun von einem durch den Reagenzglasversuch ermittelten Verteidigungsmechanismus bei dem einen Mikroorganismus eine befriedigende Erklärung des Eintretens oder Ausbleibens der Infektion ableiten können, bei einem zweiten aber nicht, so muß es Gründe für den letzteren Fall geben oder so ziemlich alle unsere Glasversuche sind wertlos und ihre Anstellung läuft auf eine zwecklose Spielerei hinaus. Der Tierversuch verhält sich übrigens ganz ähnlich: bedeutet nämlich die Kombination von Zellen und Säften wirklich einen Infektionsschutz, so muß die Anhäufung beider an einem bestimmten Orte des Tierkörpers, der dann auch als Infektionsoıt dient, eine erhöhte Undurchdringlichkeit des Organismus erkennen lassen. Das trifft vollkommen für Cholera zu, wo eine vorangehende intraperitoneale Injektion irgendeines indifferenten Mittels, wenn sie nur von Leukozytose gefolgt ist, zu einer oft sehr hohen Infektionsresistenz führt, während bei Milzbrand dadurch die Bazillenvermehrung mit allen ihren Folgen nicht aufzuhalten ist. Wir haben also wenigstens in dieser Hinsicht Überreinstimmung von Glas und Tierversuch, wodurch die erste der beiden obigen Folgerungen, daß nämlich für das Versagen der Schutzmittel bei Milzbrand besondere Gründe vorhanden sein müssen, gestützt wird. Sie gewinnt aber noch mehr an Wahrscheinlichkeit, wenn sich, wie dies bei Milzbrand tatsächlich gelingt, zeigen läßt, daß die durch das Experiment außerhalb des Tierkörpers aufgefundene Schutzkraft, wirklich in Aktion tritt, aber offenbar in nur ganz unzureichendem Grade. Dann ist die einzige übrigbleibende Aufgabe die nach Aufsuchung der Momente, welche den Verteidigungskräften des Tierorganismus entgegenwirken.

Es liegt auf der Hand, daß diese Momente in Eigenschaften des Mikroorganismus zu suchen sein werden, wenn eine Verteidigungsmaßregel, welche für zwei Bakterien in vitro wirksam ist, im Tiere nur bei dem einen als Ursache des Infektionsschutzes angesehen werden und den Infektionsverlauf erklären kann, beim zweiten aber nicht, besonders wenn sich nachweisen läßt, daß ein Versuch zur Anwendung derselben gemacht wurde.

Für eine nur das allgemeine berücksichtigende Betrachtung läßt sich sagen, daß das Unwirksamwerden eines sonst funktionierenden Schutzmechanismus nur möglich ist, wenn der Bazillus, der anfangs erliegen konnte, jetzt widerstandsfähig wurde oder wenn die antibakterielle Kraft des Körpers im Verlaufe der Infektion und durch dieselbe paralysiert wird. Es kommt dabei übrigens nicht nur auf die direkt

antibakteriellen sondern auch auf die antiinfektiösen Wirkungen des Organismus an, von denen zwar bereits oben die Rede war, die sich aber erst in diesem Zusammenhange besser erledigen lassen. Unter antiinfektiösen Schutzmitteln sind solche Einrichtungen des Tierkörpers zu verstehen, welche, ohne das Leben der Bakterien direkt zu bedrohen, durch Verschlechterung von deren Funktionsbedingungen der Infektion entgegenarbeiten. Für die Infektion aber von größter Bedeutung ist die Vermehrung der Bakterien, da eine solche erst den Charakter der Infektion gegenüber einer gewöhnlichen Bakterieneinschleppung bedingt. Die Erfahrung lehrt, daß die bloße Anwesenheit von Bakterien, selbst in bedeutender Menge, schadlos vertragen wird, allerdings mit quantitativen Unterschieden je nach der betreffenden Bakterienart. Wird die Vermehrung derselben verhindert, so müßte auch die Infektion bei der beschränkten Lebensdauer dieser Mikroorganismen sehr bald ihr natürliches Ende finden, auch wenn nicht die geringsten bakteriziden Fähigkeiten vorhanden wären. Man braucht dabei nicht etwa an eine bestimmte Körperfähigkeit zu denken, die sich ausgesucht lediglich gegen die Vermehrungsfunktion richtet: ebenso wie in unseren Kulturen werden alle Umstände, die sonst die Lebensbedingungen von Bakterien verschlechtern, ganz von selbst und in erster Reihe an der Aufhebung oder Beschränkung der Vermehrung mitarbeiten. Daß derartige antiinfektiöse Wirkungen im Tierkörper vorkommen, kann nicht zweifelhaft sein. Am auffälligsten wird dies, wenn wir einem natürlich immunen Tiere Sporen eines Saprophyten in größerer Menge injizieren; wochen- und monatelang können sich diese im Tiere lebensfähig erhalten, werden also nicht abgetötet, entwickeln sich aber niemals, obwohl die Zusammensetzung des Körpers an sich dem nicht hinderlich wäre. Ähnlich geht es bei der Injektion vieler Saprophyten im vegetativen Zustande, die bei intravenöser Injektion in Organen noch nach Tagen lebendig gefunden werden, aber zu einer Vermehrung nicht gelangt sind. Fälle, wo typische Infektionserreger mit oder ohne Sporenbildung sehr lange Zeit im Körper lebensfähig gefunden werden, ohne daß Infektion entsteht, bilden ebenso weitere Beispiele, wie die Untersuchung künstlich gegen gewisse Bakterien von höchster Infektiosität immunisierter Tiere, welche nach Impfungen damit, tagelang die Anwesenheit, ja sogar die beschränkte Vermehrung der eingespritzten Mikroorganismen ergeben.

Durch den Reagensglasversuch die Existenz derartig antiinfektiöser Eigenschaften des Tierkörpers nachzuweisen, ist jedoch und zwar begreiflicherweise sehr schwer und Verfasser ist trotz vieler angewandter Mühe zu völlig eindeutigen Resultaten nicht gelangt. Zwar ergeben

alle bakteriziden Einrichtungen unter Umständen Entwicklungshemmung, welche man wohl auch als den geringsten Grad der Bakteriolyse bezeichnet, gerade so, wie viele andere Schädlichkeiten in geringer Konzentration nur noch die Bakterienvermehrung hemmen. Es ist aber sehr schwer, mit aller Sicherheit den Nachweis zu führen, daß hier nicht lediglich eine durch Vermehrung verdeckte Bakterizidie vorliegt. indem gerade so viele Bakterien sich neu entwickeln, als daneben abgetötet werden. Bei den kurzen Zeiten, die für einen Reagenzglasversuch zur Verfügung stehen, wird sich das kaum je sicher entscheiden lassen. Die Möglichkeit einer nur antiinfektiösen Beeinflussung von Bakterien im Tierkörper muß aber jedenfalls zugegeben werden, ob dieselbe nun auf einer geringen Stufe bakterizider Tätigkeit oder auf besonderen Einrichtungen beruht und ihre Bedeutung wird keine geringfügige sein. Denn hält sie dauernd an, so muß sie schließlich zu einer sozusagen natürlichen Beseitigung der Bakterien führen, wie bereits oben ausgeführt wurde. Bei einer nur kürzeren Dauer gewährt sie aber Zeit zur Ansammlung der eventuell vorhandenen, wirksamen antibakteriellen Mittel. Im intraperitonealen Meerschweinchenversuche sieht man derartig zu deutende Entwicklungshemmungen nicht selten; so bei Cholera, wo nach Einspritzung gewisser Mengen von Vibrionen, die der sicher infektiösen Dosis nahe stehen, ein Zeitpunkt eintritt, wo keine Bakteriolyse und Granulabildung, aber auch keine wesentliche Vermehrung erfolgt. Bei Hühnercholerainfektion kann man während der ersten Stunden eine überaus langsame Vermehrung beobachten, der erst später eine intensive folgt; daraus, daß man durch Anwendung antibakteriolytischer Methoden diese Entwicklungshemmung regelmäßig beseitigen kann, läßt sich folgern, daß die anderen Infektionserregern gegenüber antibakteriell wirkenden Schutzmittel für den Hühnercholerabazillus, der ihnen in vitro ganz widersteht, nur antiinfektiös noch tätig sein können.

Es ist aber diese Art der Antiinfektiosität durchaus nicht die einzig mögliche. Wenn die vorhin gezogene Schlußfolgerung zutrifft, daß ein sonst den Verteidigungmitteln des Organismus erliegender Bazillus nur dann erfolgreich infizieren kann, wenn er entweder während der Infektion Widerstandskraft gegen die sonst wirksamen Körperkräfte erlangt oder wenn er diese aus eigener Kraft zu paralysieren vermag, so werden die etwa vorhandenen Mittel, welche der Organismus zur Verhinderung dieser bakteriellen Fähigkeiten in Anwendung bringen kann, als antiinfektiös bezeichnet werden müssen. Denn sie verhüten ja, daß der Mikroorganismus sich den sonst wirkungsvollen Schutzmitteln des Tierkörpers entzieht. Der Besprechung dieser Möglichkeit muß aber eine solche der Angriffswaffen der Bakterien vorangehen.

Als solche sind alle Fähigkeiten zu bezeichnen, welche der Mikroorganismus aufbieten kann, um die durch die Verteidigungsmittel des Makroorganismus gewährleistete Undurchdringlichkeit seiner selbst aufrecht zu erhalten. Sie sind indirekter und direkter Art. Bezeichnet man die Gesamtheit der Angriffsmittel eines Bazillus als seine Aggressivität, so läßt sich eine solche im weiteren und engeren Sinne unterscheiden, wobei unter letzterer die vom Bazillus gebildeten, aber nicht mehr an seinen Leib gebundenen und direkt die Verteidigungsmittel des Makroorganismus bekämpfenden Angriffsmittel zu verstehen sind, unter ersterer aber alle Eigentümlickeiten, vermöge deren ein infizierender Mikroorganismus seinen eigenen Leib gegen die feindlichen Körperkräfte schützt. Die Aggressivität weiteren Sinnes haftet somit zunächst am Bakterienleibe und schützt nur das Individuum, die engeren Sinnes kann ohne unmittelbaren Zusammenhang mit den Bakterien angewendet werden und bewahrt nicht nur einen einzelnen, sondern alle Bazillen während der Infektion vor der Einwirkung antiinfektiöser Körperkräfte. Zwischen beiden Seiten der Aggressivität besteht wahrscheinlich ein sehr enger und genetischer Zusammenhang.

Leider muß auch diesem Abschnitte wieder die Bemerkung vorangeschickt werden, daß unsere Kenntnisse noch recht dürftige sind, hauptsächlich aus dem Grunde, weil man sich bisher meist nur damit begnügt hat, die Schutzmittel des Makroorganismus zu untersuchen, denen der Mikroorganismus entweder unterliegt oder nicht, womit der Erfolg der Infektion entschieden war. Daß der Mikroorganismus auch selbst aktiv sich gegen die Abwehrmittel des Makroorganismus richten könne, wurde in der Regel nicht beachtet. Aus diesem Grunde muß vielfach aus den Beobachtungen, welche an einzelnen Infektionserregern in dieser Hinsicht gemacht sind, auf das Verhalten der übrigen geschlossen werden, ein Vorgehen, das die direkte Untersuchung zur Überprüfung dringend verlangt und das besonders deshalb mißlich ist, weil nur die allgemeinsten Grundzüge für alle Infektionserreger gemeinsam sein werden, während man bei der Verschiedenheit der infizierenden Bakterien in den Details auf die größten Variationen gefaßt sein muß.

Aus den Darlegungen des vierten Kapitels geht hervor, daß der Funktionsablauf des Mikroorganismus während der Infektion mit Notwendigkeit Störungen aufweisen muß, da es nicht denkbar ist, daß die Funktionen zweier ganz verschiedener Organismen innerhalb des gleichen Raumes in völlig normaler Weise ablaufen könnten. Diese Störungen müssen sich in Abweichungen der Bakterien von ihrem normalen Zustande erkennen lassen und es gilt daher zunächst festzustellen, welcher Zustand für Bakterien als der normale zu bezeichnen ist. Man wird

wohl nicht fehlgehen, wenn man als solchen den saprophytischen ansieht. Denn dieser ist ja der ursprünglichere, aus dem sich erst der parasitische entwickelt haben kann, nur in diesem Zustand entfalten sich die Bakterien, vorausgesetzt daß die äußeren Bedingungen entsprechen, quantitativ und qualitativ ungehemmt, bildet z. B. der Milzbrandbazillus seine Sporen. Der parasitische Zustand erscheint stets als ein sekundärer, der durch Anpassungen aus dem saprophytischen sich entwickelt hat, dann aber allerdings als der wichtigste erscheinen kann, in dem der Bazillus gegenwärtig zu finden ist. Zwar ist die Zahl jener Bakterien, welche nur noch parasitisch leben können, bei denen also auch Kulturen nicht gelingen, jedenfalls sehr gering, immerhin kann man sich nach Analogie mit anderen Organismen leicht vorstellen, daß schließlich nur noch eine parasitische Lebensweise die einzig mögliche und damit die normale wird. Das betrifft aber dann Sonderfälle, die für die große Mehrzahl der Bakterien nicht gelten und unter allen Umständen bedeutet in unseren Tierexperimenten, die Impfung mit Kulturen eine Versetzung der betreffenden Bakterien aus dem normalen, saprophytischen Zustand in einen abnormen.

Die Abnormität der Lebensbedingungen für den Bazillus im Tierkörper muß zu einer Störung des normalen Ablaufes seiner Funktionen führen, was aber sehr verschiedene Folgen haben kann. Es kann die Störung eine so bedeutende sein, daß damit ein Weiterleben ganz unmöglich wird und früher oder später vollständiges Absterben eintritt, wie dies bei allen reinen Saprophyten der Fall sein wird. Oder die Funktionsstörung ist nicht groß genug, um zum Tode der Bakterien zu führen, dann kommt es darauf an, wie dieselben dagegen reagieren. Da das störende Moment beständig fortwirkt, so kann es zunächst zu einem Weiterleben mit dauernd vermindertem Funktionsablauf kommen. Ob dieser Fall in der Wirklichkeit realisiert ist, ist schwer zu sagen; im allgemeinen wird er unter besonderen Umständen eintreten können. Denn, wie oben ausgeführt, geht die Störung des Bakterienlebens von besonderen Funktionen des Makroorganismus aus, welche wir dann als seine Schutzmittel bezeichnen und die einer Steigerung fähig sind. Infolgedessen wird die Störung des Mikroorganismus immer stärker werden und zum Tode desselben führen. Immerhin können die bereits früher besprochenen Fälle, wo Sporen von Bakterien oder auch die vegetativen Zustände von Infektionserregern lange Zeit zu einer vita minima im Tiere gezwungen werden, hierher zu rechnen sein.

Die Funktionsstörung kann aber auch im Sinne eines Reizes auf die Infektionserreger wirken, vermöge dessen diese jetzt ihrerseits zu einer Steigerung ihrer Funktionen schreiten und zwar besonders derjenigen, welche für

ihr Weiterleben im Organismus bedeutungsvoll sind. Da nicht alle sondern nur jene Funktionen des Tierkörpers, die wir als Schutzmittel desselben angesprochen haben, die Entwicklung hemmen, so wird die Beseitigung dieser von der größten Wichtigkeit für den Bazillus sein. Vermag er also durch Änderung oder Steigerung gewisser ihm eigentümlicher Funktionen die Schutzmittel entweder nur für sich oder überhaupt unwirksam zu machen, so ist dadurch seine Ansiedlung im Tiere gesichert.

Theoretisch sind also die beiden Fälle möglich, daß der Bazillus die Schutzkräfte ungestört läßt, selbst aber Eigenschaften annimmt, welche ihn denselben unzugänglich machen oder daß er, obwohl selbst empfindlich bleibend, die ihn bedrohenden Abwehrmittel des Tieres beseitigt. Im ersten Falle schützt sich so jedes Individuum für sich, eine allgemeine Beeinflussung des infizierten Tieres findet durch diese Aggressivität weiteren Sinnes nicht statt. Im zweiten Falle der Aggressivität engeren Sinnes, werden die Verteidigungseinrichtungen des ganzen Tierkörpers, soweit sie sich den betreffenden Bakterien nachteilig erweisen, gelähmt oder beseitigt. Da für jeden einzelnen Bazillus, soweit die bisher genau genug durchgeführten Untersuchungen reichen, ein eigener optimaler Verteidigungsmechanismus besteht, so wird die Lähmung desselben stets einen mehr oder weniger spezifischen Charakter haben, d. h. obwohl gegen den einen Bazillus wehrlos gemacht, wird das Tier gegen andere noch seine Lebensdurchdringlichkeit aufrecht erhalten können. Es ergibt sich unmittelbar, daß die Aggressivität engeren Sinnes stets den Charakter einer Fernwirkung haben wird und daß sie demzufolge nicht anders zu erklären ist, als durch Ausscheidung von Stoffen, welchen die Lähmung der Schutzkräfte zufällt. Stellt man sich vor, daß diese in den allgemeinen Säftestrom übergehen, so wird es begreiflich, daß die Bakterien vom Orte ihrer ersten Ansiedlung aus, ihre Weiterverbreitung in den ganzen Körper vorbereiten.

Der Beweis für die Richtigkeit der hier abgeleiteten Folgerungen wird sich besser später bei Besprechung der einzelnen Infektionstypen geben lassen. Stets aber wird der Zustand, in welchem ein Bazillus seine eigentümliche Aggressivität entwickelt, ein abnormer sein, da er ja den Reiz dafür voraussetzt. Mit dem Aufhören desselben wird daher die Rückkehr in den normalen Zustand des Saprophytismus verbunden sein, und nur die Störung der normalen Bazillenfunktionen durch die dagegen gerichteten Schutzmittel des Tieres gibt den Reiz ab. Dort, wo die Annahme des aggressiven Zustandes mit leicht erkennbaren morphologischen Veränderungen des Bazillus einhergeht, wie bei Milzbrand, läßt sich das besonders deutlich nachweisen. Es dürfte hier

der Ort sein, auf die Bedingungen der Annahme des aggressiven Bazillenzustandes näher einzugehen. Was bisher davon bekannt ist, wurde fast alles am Milzbrandbazillus festgestellt, der daher als Beispiel dienen muß.

Bekanntlich weicht dieser in seinem Aussehen sehr ab, je nachdem er aus einer Kultur oder aus einem infizierten Tiere herstammt. Er erscheint dann in allen Dimensionen größer und zeichnet sich durch den Besitz einer mehr minder mächtigen Kapsel aus. Mit diesen morphologischen Besonderheiten ist auch eine physiologische verbunden, indem ein derartiger tierischer oder animalisierter Bazillus der Phagozytose, welcher die Kulturform des Milzbrandes mit großer Leichtigkeit unterliegt, so gut wie unzugänglich ist. Da die Phagozytose als eines der Verteidigungsmittel des Organismus betrachtet werden muß, so liegt ein Fall von Aggressivität weiteren Sinnes vor; daß die tierischen Bazillen sich auch durch eine größere Infektiosität im Tierversuche auszeichnen, sei vorläufig nur erwähnt. Ganz analog dem Milzbrandbazillus verhält sich, wenigstens in manchen Stämmen der Streptokokkus und ähnlich die große Gruppe der sog. Kapselbazillen.

Eine unerläßliche Bedingung für die Animalisierung eines Kulturmilzbrandbazillus ist die Anwesenheit tierischer Säfte, die kapseltragende Form tritt nur während einer Infektion oder bei Züchtung in Serum und entsprechenden Körperflüssigkeiten auf, während die Anwesenheit von Zellen nicht nur keine Animalisierung herbeiführt, sondern sie sogar unter Umständen verhindern kann. Man überzeugt sich leicht, daß die bloße Bakterizidie eines Serums nicht das veranlassende Moment dafür ist, denn der tierische Zustand bildet sich und zwar in kurzer Zeit im Serum sämtlicher Tiere heraus, gleichgültig, ob dasselbe bakterizid ist oder einen vorzüglichen Nährboden darstellt; Inaktivierung, d. h. Beseitigung des im Serum enthaltenen Komplementes, ändert nichts an der Animalisierung. Ebensowenig bedeutungsvoll scheint die Anwesenheit des bakteriolytischen Immunkörpers zu sein, obwohl die Versuche dafür sehr schwer anzustellen sind. Es läßt sich somit sagen daß die Animalisierung durch Fähigkeiten der Körpersäfte veranlaßt wird, welche mit deren bakteriziden Vermögen nichts zu tun haben; obwohl bisher noch nicht festgestellt wurde — denn die Schwierigkeiten einer solchen Untersuchung sind außerordentlich große — ob nicht die Opsonine der Säfte von Einfluß sind, dürfte es sich bis auf weiteres empfehlen, in der Animalisierung den Ausdruck einer besonderen Fähigkeit der Körpersäfte anzunehmen, deren eventuelle Unterordnung unter die sonstigen Serumeigenschaften noch offen zu bleiben hat. Sie zeigt an, daß der Bazillus auch dann noch, wenn von einer direkt antibakte-

riellen Wirkung keine Rede mehr ist, unter dem Einflusse der Körperkräfte bleibt. Denn man kann in der Animalisierung kaum etwas anderes erblicken, als die Antwort auf einen vom Serum auf den Bazillus ausgeübten Reiz, der diesen zu einer Veränderung seiner Funktionen zwingt, die dann allerdings in weiterer Folge für den Makroorganismus selbst überaus verhängnisvoll wird. Eine tiefergehende Veränderung des Bazillus kann durch diese Serumwirkung, so auffallend sie auch ist, nicht herbeigeführt werden; das beweist am besten der Umstand, daß der tierische Zustand sofort aufgegeben wird, sobald der durch die Körpersäfte ausgeübte Reiz aufhört. Auch wenn man einen Milzbrand durch 15 Generationen hindurch in Serum gezüchtet oder wiederholt ohne zwischengeschaltete Kultur im Tiere gehalten hat, nimmt er bei der ersten Überimpfung auf einen der gebräuchlichen Nährböden, also beim ersten Übergange zum Saprophytismus, sofort wieder seinen gewöhnlichen Kulturzustand an. Auch das Serum selbst kann seine animalisierende Fähigkeit einbüßen und zwar am sichersten durch Einwirkung der Bazillen selbst: denn läßt man Milzbrand einige Zeit in einem Serum wachsen, so nimmt er darin wieder seine Kulturform an und ein solches Serum vermag auch nach der Entfernung der Bazillen daraus, keine neuen mehr zu animalisieren.

Wie sich die Funktionsveränderung anderer Bakterien durch den Tierkörper zu erkennen gibt, soll, soweit unsere sehr dürftigen Kenntnisse das zulassen, erst im speziellen Teile besprochen werden. Hier sei nur an der Hand des vom Milzbrand gelieferten Beispieles noch ein Punkt von allgemeinerer Bedeutung erwähnt. Zum Zustandekommen der Animalisierung, soweit sie sich wenigstens durch morphologische Merkmale erkennen läßt, genügt nicht die Anwesenheit eines geeigneten Serums, auch der Bazillus muß eine gewisse Beschaffenheit haben, ohne welche eine Reaktion unter keinen Umständen erfolgt. So besitzen Saprophyten nicht die Fähigkeit, sich zu animalisieren, selbst dann nicht, wenn es, wie etwa bei gewissen Stämmen des Heubazillus gelingt sie zu einer Infektion zu bringen. Manche sonst infektionstüchtige Bakterien zeigen wieder nicht die beim Milzbrand auftretenden morphologischen und physiologischen Veränderungen, sondern ihnen eigentümliche, soweit das bisher studiert ist. Am auffälligsten aber ist es, daß auch dem Milzbrandbazillus die Animalisierungsfähigkeit genommen werden kann und zwar durch alle jene Mittel, welche zu einem Verluste seiner Infektiosität führen. Diese Umstände weisen, so gering auch noch unsere Kenntnisse sein mögen, auf einen überaus wichtigen Zusammenhang zwischen Infektionskraft und Animalisierungsfähigkeit eines Bazillus hin, da beides in so auffallender Weise parallel geht. So

gewagt auch heute noch die Behauptung klingen mag, so scheint doch alles darauf hinzuweisen, daß nur jener Mikroorganismus zu infizieren vermag, welcher auf den Reiz des Makroorganismus hin, gewisse physiologische Zustandsänderungen annehmen kann, die eventuell von morphologischen Änderungen begleitet sind, als Animalisierung bezeichnet werden und für das wirkliche Zustandekommen der Infektion von Bedeutung sein müssen. Da aber für dieses die Beseitigung der Körperschutzkräfte von wesentlichster Wichtigkeit ist, so bedeutet der animalisierte Zustand eines Bazillus denjenigen, in welchem er die dafür geeigneten Mittel am leichtesten aufzubringen vermag oder wie oben ganz allgemein gesagt wurde: die Animalisierung ist der Ausdruck jener Umwandlung oder Steigerung von Bazillenfunktionen, welche auf den Reiz des Tierkörpers hin erfolgend, für die Paralysierung der Körperschutzmittel die wichtigsten sind und damit die Infektion ermöglichen. Noch kürzer ausgedrückt lautet das, daß die Animalisierung mit der Aggressivität im engsten Zusammenhange steht. Da nun die Erfahrung lehrt, daß verschiedene Bakterien in sehr verschiedenem Grade infektiös sind und danach in eine Anzahl natürlicher Gruppen eingeteilt werden können, so wird auch bei diesen die Aggressivität und damit die Animalisierungsfähigkeit in ganz verschiedenem Grade entwickelt sein. Bis zu einem gewissen Grade sollte die Animalisierung als Maßstab der Infektiosität gelten. Daß sie unter solchen Umständen sich nicht stets in der gleichen Weise äußerlich erkennen lassen wird, liegt dabei auf der Hand. So auffällig wie bei Milzbrand äußert sie sich keineswegs, bei Cholera und Typhus merkt man z. B. keine anderen Unterschiede zwischen tierischen und Kulturbazillen, als solche der Größe, auch die physiologischen Besonderheiten sind anders als die bei Milzbrand gefundenen, was alles durch die genaue Untersuchung des Infektionsverlaufes verständlicher wird.

VII. Einteilung der bakteriellen Infektionserreger.

Betrachtet man die verschiedenen bakteriellen Infektionen unter gemeinsamer Rücksichtnahme auf die größere oder geringere Leichtigkeit, mit der die Infektion entsteht, ferner auf die Art der Verbreitung der Erreger im Tierkörper, schließlich in bezug auf die Folgen für Makro- und Mikroorganismus, so wird man sie ungezwungen in drei großen Gruppen unterbringen können. Diese sind allerdings nicht immer in dem Sinne streng voneinander getrennt, als ob ein bestimmter Mikroorganismus immer nur an einer und derselben Stelle dieser Gruppierung stehen müßte — obwohl auch das meistens zutrifft —, sondern insofern, als

beim Eintreten des einen Merkmales einer Gruppe für einen Bazillus, auch die übrigen Merkmale der Gruppe zutreffen.

Ehe diese Einteilung gegeben werden kann, ist es notwendig, zuvor einige Definitionen zu besprechen. Die Arbeit des ersten Kapitels bestand bereits in einer Sicherung des Infektionsbegriffes, aus dem die Unklarheit der gleichstellenden Vermengung von Infektion und Infektionskrankheit beseitigt werden mußte. Dieselbe Unsicherheit finden wir natürlich auch in jenem Begriffe, welcher die Fähigkeit eines Mikroorganismus, Infektion zu erregen, bezeichnen soll. Hierfür ist der Ausdruck: „Virulenz" allgemein angenommen, und wie bei der Definition der Infektion die beiden Probleme der Infektion und der Infektionskrankheit, als gleichwertig unter einen Begriff gebracht werden, obwohl die letztere von der ersteren abhängt, so geht es ähnlich bei dem Begriffe der Virulenz. Definiert man nämlich als „Virulenz oder Pathogenität der Mikroorganismen ihre Fähigkeit, sich im Tierkörper zu vermehren und denselben durch ihre Stoffwechselprodukte krank zu machen",[1]) so werden wieder zwei verschiedene Dinge, die Vermehrungsfähigkeit und die Krankheitserzeugung unter einen Begriff gebracht, wobei nur nebenbei bemerkt sei, daß letztere durchaus nicht lediglich auf Bildung von Stoffwechselprodukten zurückgeführt werden muß. Zu welchen Inkonsequenzen das führen kann, lehren Beispiele. So können sowohl der Tetanus- wie der Milzbrandbazillus Meerschweinchen in kurzer Zeit töten, beide sind also nach dem letzten Teile der Definition ungefähr gleich virulent, während in bezug auf den ersten Teil, die Vermehrungsfähigkeit im Organismus, die größten Unterschiede bestehen. Umgekehrt ist sowohl das Trypanosoma Lewisii, wie das der Surrahkrankheit für die Ratte virulent, weil sich beide vermehren können, während die krankmachende Fähigkeit ganz verschieden ist. Unter solchen Umständen ist der Begriff der Virulenz für eine genauere Analyse nicht zu gebrauchen, so eingebürgert er sonst auch sein mag.

Wir haben vielmehr für jeden Bazillus gesondert die Infektiosität, d. h. seine Fähigkeit sich im lebenden, normalen Makroorganismus zu vermehren und seine Pathogenität festzustellen, d. h. seine Fähigkeit bei einem Tiere Krankheitserscheinungen auf diese oder jene Weise hervorzubringen. Letztere kann mit der Infektion so eng verbunden sein, daß sie ohne die Infektiosität des betreffenden Mikroorganismus nie festgestellt werden könnte, oder sie kann auch unabhängig von einer Vermehrung derselben im Tierkörper nachweisbar sein, wobei sie wieder eng an das Vorhandensein des Bakterienleibes gebunden sein kann oder

[1]) Müller, Vorlesungen über Infektion u. Immunität. 1. Aufl. Fischer 1904.

auch davon unabhängig ist. Es ist jedenfalls kein Zufall, daß diese verschiedenen Formen der Pathogenität bei Bakterien den oben erwähnten, auch durch andere Merkmale getrennten Gruppen auszeichnend zukommen. Damit wäre aber die Besprechung des allgemeinen Pathogenitätsbegriffes noch nicht erschöpfend. Wie aus den Ausführungen des folgenden X. Kapitels hervorgehen wird, haben wir an der Infektionskrankheit einen aktiven und einen passiven Anteil zu unterscheiden. Da die aktive Krankheit erst durch übermäßig starke Steigerung der Abwehrmittel des Organismus entsteht, so kann ihr nur dort ein besonderer Anteil am Krankheitsbilde zukommen, wo diese gegen die betreffende Infektion ausgebildet sind und nicht schon frühzeitig durch die Angriffsmittel des Mikroorganismus lahmgelegt werden. Da aber die starke Ausbildung dieser naturgemäß mit großer Infektiosität verbunden ist, so wird im allgemeinen aktive Krankheit höheren Grades nur bei den relativ wenig infektiösen Bakterien vorkommen. Die passive Krankheit kann toxischer und antifunktioneller Natur sein. An und für sich könnte ein infektiöser Bazillus nach beiden Richtungen hin wirksam sein, während antifunktionelle Krankheit höheren Grades allein, die starke Vermehrung im Tierkörper, also sehr hohe Infektiosität als notwendig voraussetzt. Es ist aber merkwürdig genug, daß die höchst infektiösen Bakterien ausschließlich nur antifunktionell wirken, während Toxizität um so schärfer hervortritt, je geringer die Infektiosität ist.

Gegenüber den vielen Mannigfaltigkeiten der Pathogenität bietet die Infektiosität relativ einfache Verhältnisse dar, welche erst dadurch eine größere Zahl von Unterabteilungen erlaubt, wenn man die Art und Wirkungsweise der Angriffsmittel der Bakterien betrachtet. Man sieht aber aus diesen, noch durch spezielle Anführungen zu ergänzenden Prinzipien sehr leicht, daß das, was man bisher einfach unter dem einen Begriffe der Virulenz abgehandelt hat, eine große Fülle verschiedener Forschungsgegenstände in sich schließt, deren Sonderung eine Vorbedingung des Forschungserfolges darstellt. Demgemäß lösen sich auch einige wichtige, die „Virulenz“ von Bakterien betreffende Probleme sofort in eine Anzahl von Teilproblemen auf.

Eines davon, fast so alt, wie die Geschichte der modernen Infektionslehre überhaupt, ist das Problem der wechselnden „Virulenz“, womit die Erklärung der auffallenden Tatsache gemeint ist, daß die „Virulenz“ eines und desselben Bakteriums sowohl zu gleichen Zeiten gegenüber verschiedenen Tierarten, als zu verschiedenen Zeiten gegenüber der gleichen Tierart sehr erhebliche Schwankungen aufweist. Den vorstehenden Ausführungen gemäß erhebt sich sofort die vor allen anderen

zu beantwortende Frage, ob es sich dabei um einen Wechsel der Infektiosität oder der Pathogenität handle und inwiefern um einen Wechsel der letzteren. Die Erfahrung lehrt im allgemeinen, daß zwar beides vorkommen kann, daß aber die ganz besonderen Virulenzschwankungen eines Bakteriums für die gleiche Tierart ganz vorwiegend in einer Variation der Infektiosität ihren Grund haben, womit die etwa verbundene Pathogenität durch antifunktionelle Wirkungen unmittelbar zusammenhängt, während die Toxizität zwar auch keineswegs unwandelbar ist, aber doch viel hartnäckiger festgehalten wird.

In engstem Zusammenhange mit diesem Problem steht die Frage nach der Art der Wirkung „virulenzabschwächender“ Methoden. Bekanntlich gibt es eine ganze Reihe von Eingriffen, auf welche die Bakterien, ohne wesentliche Einbuße an ihrer Vitalität, mit einem Verluste ihrer Infektiosität oder Pathogenität oder auch beider reagieren, und auch hier muß zuerst entschieden werden, welcher Verlust der hauptsächlichste ist. Betrifft er die Infektiosität und ist er ein vollständiger, so ist damit auch gesagt, daß die rein antifunktionell wirkende Pathogenität aufgehört hat und höchstens noch Toxizität übrig bleiben kann, fehlt diese bei derartigen Bakterien oder ist sie sehr schwach, so kann dann nichts anderes mehr als aktive Krankheit die Folge einer Impfung sein. Liegt eine Abschwächung oder ein voller Verlust der Toxizität vor, so würde, bei erhaltener Infektiosität entweder nur antifunktionelle oder gar keine Pathogenität übrig bleiben; dieser Fall kommt unter natürlichen Verhältnissen sicher nicht vor, schon deshalb nicht, weil die Mittel zur Toxizitätsverminderung gleichzeitig, meist aber noch viel früher zum Verluste der Infektiosität führen. Unter den künstlichen Verhältnissen der Immunität ist aber sowohl er, wie sein Gegenteil denkbar. Eine Abschwächung der Toxizität ist wieder in zweifacher Weise möglich: Entweder verliert der Bazillus überhaupt die Fähigkeit, Gifte zu erzeugen, d. h. jenes Produkt seiner Vitalität, welches auf den Tierkörper toxisch wirkt, entsteht gar nicht mehr, oder es entsteht an seiner Stelle ein anderes, welches nicht mehr giftig ist. Bekanntlich hat die letztere Untersuchung zu der überaus wichtigen Feststellung der wirksamen und der bindenden Gruppen der bakteriellen Toxine durch Ehrlich geführt, obwohl die Untersuchung nicht am sich bildenden. sondern am fertigen Gifte durchgeführt wurde. Für den Fall der Toxinimmunität wäre dann noch denkbar, daß die Giftbildung quantitativ wie qualitativ unverändert erfolgen könnte, worauf dann nur die Infektiosität des betreffenden Bakteriums in Frage käme. — Die Methoden der Abschwächung werden zweckmäßiger erst bei der Spezialbesprechung der einzelnen Bakteriengruppen erwähnt.

Sieht man nun die vorkommenden Infektionen in bezug auf einen einzelnen, für das Zustandekommen der Infektion wichtigen Punkt durch, so gelangt man leicht zu Gruppen, die dadurch das Gepräge eines natürlichen Systems der Infektionen erhalten, daß sie auch Gemeinsamkeiten in anderen wichtigen Punkten erkennen lassen. Es sei z. B. der höhere oder geringere Grad der Infektiosität für eine bestimmte Tierart als Einteilungsgrund genommen, der sich aus der Zahl von Bakterien ergibt, welche zu einer erfolgreichen Impfung verwendet werden müssen, wobei nur vorausgesetzt wird, daß die betreffende Bakterienart möglichst frisch ihrem natürlichen Fundorte entnommen wird. Dieser ist aber beim Studium von Infektionserregern die natürlich, spontan erfolgte Infektion eines dafür empfindlichen Lebewesens. Wir finden:

1. Fehlende Infektiosität, d. h. es gelingt nicht, den Bazillus zum Wachstum in der Versuchstierart zu bringen. Der Bazillus ist dann für das Tier als Saprophyt zu bezeichnen, was allerdings nicht ausschließt, daß er in anderen Tierarten Infektiosität entwickeln könnte.

2. Geringste Infektiosität, die nur dann zur Ausübung gelangt, wenn sie durch besondere Impfarten, z. B. gleichzeitige Einführung anderer Mikrobien unterstützt wird: Nekroparasiten.

3. Mittlere Infektiosität, bei welcher der Bazillus aus eigener Kraft zur Infektion gelangt, aber nur dann, wenn er in einer größeren Zahl von Individuen, oft auch unter bestimmten Impfmethoden (z. B. nur bei intraperitonealer Injektion) in den Tierkörper eingeführt wird: Halbparasiten.

4. Höchste, öfters absolute Infektiosität, wenn der Bazillus nicht nur aus eigener Kraft, sondern auch in geringster Individuenzahl in den Tierkörper eingeführt, zur Infektion gelangt und zwar bei jeder Impfart, die sein Eindringen durch die sonst oft, aber nicht immer schützende Epithelschicht gewährleistet: reine Parasiten.

Es braucht kaum eigens betont zu werden, daß sich solche Feststellungen so gut wie ausschließlich auf die Vorgänge beim experimentellen Laboratoriumsversuch beziehen, der ja das einzig sichere Mittel zum Studium der theoretischen Infektionslehre bildet. Die Anwendung der erhaltenen Resultate auf die spontan vorkommenden, natürlichen Infektionen ist Sondergebieten vorbehalten.

Die angegebene Reihenfolge der verschiedenen Infektionen stellt eine Stufenfolge von niederster zu höchster Infektiosität vor, für welche zu bemerken ist, daß nicht wenige Mikroorganismen als Übergänge von der einen zur andern Stufe genannt werden können. Zwar wird sich jeder Bazillus, der in einem gegebenen Zeitpunkte auf seine Infektiosität hin geprüft wird, ganz unzweideutig einer der Gruppen anschließen,

doch kann es geschehen, daß ein anderer Bazillus der gleichen Art, aber von einer anderen Fundstelle, einer höheren oder tieferen Gruppe anzugehören scheint oder in die Mitte zweier solcher fällt. Das kann seine Erklärung in zwei Umständen finden. Zunächst und am häufigsten in der für eine Tierart wechselnden Infektiosität, von der bereits oben die Rede war; es ist durchaus nicht gesagt, daß ein und dieselbe Bakterienart, die in zwei Fällen isoliert wurde, auch die gleiche Infektiosität besitze. In einem derartigen Falle gibt die leichte Möglichkeit der Steigerung oder Abschwächung der Infektiosität, die mit der betreffenden Bakterienart möglich ist, bald Aufschlüsse. Ein anderer, sehr bedauerlicher Grund kann in unserer unzureichenden Bakterienkenntnis überhaupt gelegen sein. So ist es wahrscheinlich, daß das, was wir als verschiedene Stämme des Streptokokkus isoliert züchten, verschiedenen Arten von Kokken angehört, und der Streptokokkus bildet dafür nicht das einzige Beispiel.

Sonst sprechen derartige Übergangsformen von einer Gruppe zur andern, durchaus nicht gegen die Natürlichkeit der getroffenen Einteilung, erhöhen vielmehr deren Wert, da es sich bei einem natürlichen System nicht um eine rein aus Zweckmäßigkeitsgründen geschaffene Einteilung handelt, sondern um die Verfolgung einer Entwicklungsreihe, auf der die untersten Glieder sich zu den höherstehenden heranbilden. In einer solchen gibt es aber nur dann schroffe Trennlinien, wenn uns die Übergangsglieder fehlen.

VIII. Reine Saprophyten und Nekroparasiten.

Reine Saprophyten, also Bakterien, die unter keinen Umständen eine bestimmte Tierart infizieren, haben für uns nur ein indirektes Interesse, verlangen aber aus zwei Gründen eine Besprechung. Erstens deshalb, weil ihre Unfähigkeit zur Infektion für die eine Tierart nicht notwendig, die gleiche Unfähigkeit für eine zweite bedeutet und zweitens, weil unter Umständen auch von Saprophyten Pathogenität ausgeübt werden kann.

Daß ein Bazillus nur eine oder wenige Tierarten infiziert und für diese in eine der obigen Gruppen eingerechnet werden muß, während er für andere vollständig Saprophyt ist, ist jedenfalls viel seltener, als der überaus häufige Fall, daß ein Bakterium für eine Tierart zu einer höheren Infektionsstufe gehört als für eine andere. So muß der Milzbrandbazillus für das Meerschweinchen zu den reinen Parasiten gerechnet werden, während er für das Huhn nur den Rang eines Halbparasiten beanspruchen kann, aber für keines der höherstehenden Labo-

ratoriumstiere wird er wirklicher Saprophyt. Der Schweinerotlauf hingegen ist für die Maus ein typischer Halbparasit, der sich sogar der Stufe der reinen Parasiten sehr nähern kann, während er für das Meerschweinchen nur als Saprophyt zu gelten hat; wenigstens ist es Verfasser trotz einiger darauf verwendeter Mühe nie gelungen, zu einer Infektion dieser Tiere zu kommen.

Wir bezeichnen ein Tier, das sich der Infektion mit einem Bazillus, die bei einer anderen Tierart gelingt, unzulänglich erweist als natürlich immun. Dieser Ausdruck schließt stets eine gewisse Relativität in sich; wir haben kaum ein Recht, von Bazillen, die vermöge der Ansprüche, die sie an Umgebung und Nährstoffen stellen, im Tierkörper leben könnten, zu sagen, daß sie nirgends in Infektion angetroffen werden. Es wäre immerhin möglich, daß sich doch bei genauester Untersuchung ein Tier finden könnte, das bei einer Impfmethode schließlich infiziert würde. Jene Bakterien aber, welche z. B. durch ganz bestimmte, im Tierkörper nie vorfindliche Ernährungsbedingungen von jeder Infektion ausgeschlossen sind, welchen also der Titel von Saprophyten in absolutem Sinne zukäme, gehören nicht in den Kreis unserer Betrachtungen. Da der Begriff der natürlichen Immunität immer relativ sein muß, ist auch nichts dagegen einzuwenden, wenn wir ihn für Tiere gebrauchen, die nicht absolut unempfindlich für einen bestimmten Bazillus sind, sondern nur weniger empfänglich als andere. So haben wir das Recht, von Immunität des Huhnes oder der Taube gegen Milzbrand zu sprechen, obwohl wir recht gut wissen, daß wir durch Steigerung der eingeimpften Bazillenmenge oder Hungernlassen der Tiere, infizieren können. Damit ist aber gesagt, daß uns ein Maßstab der Infektiosität notwendig ist, und dieser besteht in der Leichtigkeit, mit der wir bei dem empfindlichsten Tiere, das uns zur Verfügung steht, den zu prüfenden Bazillus zur erfolgreichen Infektion bringen.

In jedem Falle bleibt die Erklärung der natürlichen Immunität, oder mit anderen Worten, die Angabe des Grundes, warum ein Bazillus für verschiedene Tiere verschiedenen Infektionsstufen eingereiht werden müsse, eines der schwierigsten Forschungsgebiete. Nehmen wir den Schweinerotlaufbazillus als Beispiel, so ist es von vornherein klar, daß er sowohl in der Maus, wie im Meerschweinchen günstige Temperatur und ausnützbares Nährmaterial vorfände. Beide Tiere haben, wie viel früher schon ausgeführt wurde, Schutzeinrichtungen zur Abhaltung drohender Infektion, und es ist zunächst gar nicht zu begreifen, warum diese nicht bei beiden in gleicher Weise auf den Schweinerotlaufbazillus einwirken sollten. Der Reagensglasversuch zeigt uns zwar beim Meerschweinchen in der kombinierten Wirkung von Serum und Leukozyten

einen überaus mächtigen, von Weil genauer studierten Verteidigungsmechanismus, aber derselbe fehlt auch der Maus, soweit sich das untersuchen läßt, keineswegs. Die direkte Beobachtung des intraperitonealen Infektionsverlaufes zeigt beim Meerschweinchen stets das gleiche Bild, nur in bezug auf die zeitlichen Verhältnisse abhängig von der Menge der injizierten Bazillen. Eine Zeitlang scheint sich die Zahl der Bakterien nicht zu verändern, bald aber und besonders stark mit dem Erscheinen von Leukozyten vermindert sie sich unter stärkster Phagozytose, und die Bazillen verschwinden definitiv. Bei der Maus ist die Menge der eingespritzten Bazillen sichtlich von größtem Einflusse auf das Geschehene. Ist sie klein[1]), so beobachtet man genau das Gleiche, wie beim Meerschweinchen. Wird sie größer, so bewirken die zuströmenden Leukozyten zwar auch eine sehr wesentliche Keimverminderung, die selbst bis zum Verschwinden der Bazillen führen kann, aber nach einiger Zeit treten sie neuerlich auf und vermehren sich mehr oder weniger schnell, aber ohne Unterbrechung; dabei kann man oft sehen, wie bereits phagozytierte Stäbchen innerhalb der Leukozyten weiter wachsen. Genauer ist der Vorgang bisher nicht untersucht, morphologische Veränderungen sind gerade an dem vielgestaltigen Schweinerotlaufbazillus schwer mit Sicherheit zu deuten, physiologische bisher nicht bekannt. Immerhin läßt sich bereits aus diesen dürftigen Ergebnissen einiges schließen, das durch Befunde an andern Mikroorganismen vorläufig ergänzt werden kann. Man erkennt, daß Verteidigungsmittel sowohl in der Maus als im Meerschweinchen tätig sind und zwar bei beiden Tieren mit Erfolg, der bei der Maus erst mit zunehmender Bazillenzahl ausbleibt. Den Leukozyten kommt dabei offensichtlich die größte Bedeutung zu, aber obwohl ihr Zufluß in der Maus bei stärkerer Impfung nicht wesentlich gehemmt ist, tritt doch ein Zeitpunkt ein, wo die nur noch in geringer Zahl vorhandenen Bakterien nicht mehr beeinflußt werden, während anfänglich eine größere Zahl von ihnen, bei geringerem Zellgehalt der Bauchhöhle wirksam gehemmt, selbst bis zum Verschwinden gebracht wurde. Da man nach Glasversuchen bei richtig gewählter Impfdosis an einen Verbrauch der Schutzmittel kaum denken kann, so bleibt nur die Annahme, daß die späteren, im Tiere selbst entstandenen Generationen entweder unempfindlich gegen die Schutzkräfte geworden sind oder diese sonst paralisiert haben. Damit aber ist ein Parallelismus mit den Ergebnissen von Versuchen mit anderen Bakterien, namentlich mit Milzbrand hergestellt, welche darauf hinauslaufen, daß der Mikroorganismus bei der Infektion durch Veränderung seines

---

[1]) Abhängig natürlich von der Beschaffenheit des Versuchsstammes.

normalen, saprophytischen Zustandes nicht nur selbst bis zu einem gewissen Grade widerstandsfähig gegen sonst wirksame Schutzkräfte werden, sondern diese auch durch von ihm gebildete, lösliche Stoffe lähmen kann. Wenn nicht das Gleiche, so doch ähnliches dürfte für die Maus bei Schweinerotlauf zutreffen, womit gesagt ist, daß für die erfolgreiche Infektion das Inkrafttreten der Angriffswaffen des Mikroorganismus die entscheidende Bedeutung hat. Es ist aber dann wieder nicht einzusehen, warum diese nicht auch im Organismus des Meerschweinchens den gleichen Effekt hervorbringen, und es bleibt nur die Annahme, daß dieses Tier imstande ist, seine Verteidigungsmittel trotz der Bildung der bakteriellen Angriffsstoffe in Aktivität zu erhalten.

Die Sachlage in unserem Beispiele, wo der gleiche Mikroorganismus für ein Tier als Saprophyt, für ein zweites als Halbparasit anzusehen ist, ist somit diese: beide Tierarten haben Verteidigungsmittel und setzen sie auch in Tätigkeit. Der Bazillus hat Angriffsmittel, die er aber nur in dem einen Tiere bei Impfung einer gewissen Bazillenmenge zur Wirkung bringen kann, während sie im anderen versagen, und dieser letztere Umstand bedingt die natürliche Immunität, bzw. verleiht dem Mikroorganismus den Charakter des Saprophyten. Die Verteidigungsmittel des Makroorganismus, welche wir namentlich im Glasversuche studieren können, haben die antibakterielle Wirkung, arbeiten auf eine Vernichtung der Vitalität hin. Die Angriffswaffen des Mikroorganismus wirken dem entgegen. Der Erfolg der Infektion hängt davon ab, ob der Tierkörper überdies noch die Fähigkeit hat, die Angriffsstoffe der Bakterien zu paralysieren. Besitzt er sie, so ist er natürlich immun. Diese Fähigkeit ist aber dann nicht direkt antibakteriell, sie richtet sich nur gegen eine Eigentümlichkeit, welche den Bazillus zum Wachstum, zur Vermehrung im lebenden Tiere befähigt, und die letzte Ursache der Immunität ist daher in diesem Falle eine antiinfektiöse. An dieser Feststellung wird im Prinzip nichts geändert, wenn man sich so ausdrückt, daß der Erfolg der Infektion davon abhänge, ob die Angriffskräfte des Mikro- oder die Schutzkräfte des Makroorganismus die stärkeren sind.

Ein Bazillus ist Saprophyt, wenn er entweder keinerlei Angriffsmittel für den Tierkörper hat (absoluter Saprophytismus) oder wenn diese im Organismus eines Tieres vollkommen paralysiert werden. Ein Tier ist empfänglich, wenn es gegen einen Bazillus gar keine Verteidigungsmittel besitzt oder wenn die vorhandenen durch die Angriffsmittel des Bazillus paralysiert werden. Bereits früher ist angedeutet worden, daß wahrscheinlich jedes Lebewesen bei genauer Untersuchung Schutzkräfte erkennen läßt, wie dies ja das Gesetz der Lebensundurchdring-

lichkeit fordert, so daß eine absolute Empfänglichkeit nicht besteht. Es wäre möglich, daß es auch keinen absoluten Saprophytismus gäbe, d. h. daß jeder überhaupt zum Leben unter den Verhältnissen des Tierkörpers befähigte Bazillus auch über gewisse Angriffsmittel verfügt. Dann ist die Infektion stets durch das gegenseitige Verhältnis zwischen Schutzmitteln des Makro- und Angriffsmitteln des Mikroorganismus bedingt, und bei dieser Relativität hat es nichts Auffallendes mehr, wenn in dem einen Falle der Tierkörper, in dem andern der Bazillus als das ausschlaggebende Moment für die Entstehung der Infektion erscheint, wie dies bereits im II. Kapitel hervorgehoben wurde.

Auch wenn ein Bakterium zur Infektion eines Tieres in keiner Weise befähigt ist, kann es gleichwohl Pathogenität und zwar eine solche toxischer Natur entfalten. Dies trifft zu, wenn ein Saprophyt z. B. in Milch durch Zersetzungen spezifische Gifte bildet, die bei Genuß der Milch zur Wirkung kommen: die Vergiftung kann ohne den spezifischen Bazillus nicht erfolgen, obwohl von Infektion nicht die Rede ist. Würde ein Bazillus im Darmkanale durchaus als Saprophyt leben, dabei aber durch Zersetzungsvorgänge Gifte bilden, so liegt die Gefahr einer Verwechslung dieses pathogen wirkenden Saprophytismus mit einer Infektion sehr nahe. Bekanntlich hat Metschnikoff in neuerer Zeit diesem Gegenstande Aufmerksamkeit zugewendet, und es erscheint nicht unmöglich, daß derartige Momente bei der Entstehung wichtiger Krankheiten wie Pellagra und Beri-Beri eine Rolle spielen und dadurch gewissermaßen einen Übergang zu den gleich zu erwähnenden Nekroparasiten herstellen.

Vorher sei aber noch die Erscheinung flüchtig besprochen, daß es wohl mit allen Bakterien überhaupt gelingt, Krankheitserscheinungen bei Tieren auszulösen, sobald man sie in genügend großer, oft allerdings gewaltiger Menge subkutan oder intraperitoneal in den Tierkörper einführt. Bisweilen erzielt man dadurch nicht nur den Tod der geimpften Tiere, sondern kann auch eine Vermehrung feststellen, die sich nicht nur auf den Ort der Injektion beschränkt, also die Merkmale einer Infektion hat. So fand Weil gewisse Stämme von Subtilis, die nach intraperitonealer Injektion großer Kulturmengen unter Vermehrung Meerschweinchen in kurzer Zeit töteten, und Verfasser fand eine aus Luft gezüchtete Sarcine in ganz ähnlicher Weise bei Mäusen wirksam. Derartige Fälle, die bei großen Versuchsreihen gewiß nicht selten aufzufinden wären, bilden ganz unzweideutig Übergänge zu den als Halbparasiten bezeichneten Infektionserregern. Aber auch dann, wenn eine Vermehrung nicht erfolgt, kann die Bazilleninjektion Ursache leichtester bis schwerster Krankheitszustände werden, von Entzündungen und

Eiterungen am öftesten. Solche sind zum Teil, ebenso wie die häufige Erregung von Fieber sicher als Ausdruck aktiver Krankheit anzusehen, welche auf der vollen Entfaltung der Schutzmittel des Organismus beruht, eine Auffassung, die auch dann zu Recht besteht, wenn ganz ähnliche Erscheinungen auch durch die gleichen Bakterien in abgetöteten, nicht infektionsfähigem Zustande hervorgerufen werden. Bakterien sind zunächst Fremdkörper und zwar zum großen Teile resorbierbare Fremdkörper, und es ist mehr als wahrscheinlich, daß die Bakteriensubstanz im allgemeinen giftig ist, so daß die Einführung eines jeden beliebigen Bazillus in genügend großer Menge zu Vergiftungserscheinungen führen muß. Gewisse Bakterien zeichnen sich aber durch besondere Giftigkeit aus, sei es, daß diese an die Substanz des Bazillenleibes ziemlich fest gebunden ist, sei es, daß sie an Stoffen haftet, die vital von den Bakterien abgegeben oder gebildet werde. Verbindet sich eine derartige Eigenschaft mit Infektiosität niederen oder höheren Grades, so werden Bazillen, die man sonst als toxische Saprophyten zu bezeichnen hätte, zu Nekroparasiten und Halbparasiten.

Als der Typus der ersteren hat der Tetanusbazillus zu gelten; wahrscheinlich an Infektiosität noch niedriger, also den Übergang von den Saprophyten noch deutlicher vermittelnd, steht der sonst ihm ähnliche Bacillus botulinus. In die gleiche Gruppe, aber der Infektiosität nach höher, sind der Diphtheriebazillus und gewisse Anaerobier zu rechnen, wie etwa der Rauschbrand und Gasphlegmonebazillus.[1]) Ob der Bac. botulinus sich überhaupt im Innern des lebenden Gewebes zu vermehren vermag, ist nicht ganz sicher, der Tetanusbazillus kann es, aber nur bei unterstützenden Umständen, sonst ist die Impfung selbst sehr großer Bakterienmengen erfolglos. Verfasser hat Kaninchen kleinere bis sehr große Mengen gewaschener Tetanusbazillen aus Bouillonkultur intrapleural injiziert: kleine Dosen hatten nur selten einen Effekt, der in der Ausbildung eines typischen, sehr milde verlaufenden Tetanus bestand, bei Anwendung großer Dosen trat tödlicher Tetanus regelmäßig ein, sei es, daß die Giftentfernung durch das Waschen der Bazillen keine vollständige war (was aber bei der relativen Widerstandskraft des Kaninchens gegen das Toxin nicht sehr wahrscheinlich ist), sei es, daß das Gift durch Auslaugung der Bazillen selbst frei wurde oder daß doch ein gewisses Wachstum der Bazillen im Körper stattgefunden hat. Aber dieses konnte nur ein ganz minimales gewesen sein, denn auch

---

[1]) Rauschbrand, malignes Ödem und Gasphlegmone sind in ihren Erregern nach den Untersuchungen von Schattenfroh und Graßberger wahrscheinlich sehr eng zusammengehörige Infektionen.

die genaueste mikroskopische Untersuchung ließ nirgends Bakterien und nur sehr selten noch Sporen auffinden. Beim Meerschweinchen, einem der gegen Tetanusgift empfindlichsten Tiere, zeigte Vaillard durch subkutane Sporeninjektion die äußerst geringe Infektiosität des Bazillus. Wie sie gleichwohl zustande kommen kann, lehrt die Genese des Tetanus traumaticus sowohl in spontanen als in experimentellen Fällen nach Einführung tetanushaltiger Erde. Es ist bekannt, daß es auch in den schwersten Fällen nicht leicht gelingt, Tetanusbazillen mikroskopisch aufzufinden, ferner, daß sich die etwa vorhandenen während des Lebens nur ganz ausnahmsweise anderswo, als in unmittelbarer Nähe des Infektionsortes nachweisen lassen. Daß diese Unfähigkeit, im lebenden Tiere zur Entwicklung zu kommen, nicht etwa in ungeeigneten Ernährungsbedingungen ihren Grund hat, beweist jene durchaus zweckmäßige Methode des Bazillennachweises, bei der man eine z. B. subkutan geimpfte und gestorbene Maus nach ihrem Tode auf einige Zeit im Brutschranke hält; die Bazillen finden sich dann nicht nur in der Regel an der Infektionsstelle, sondern sind auch in entfernte Gebiete, das Herz etwa, vorgedrungen. Selten noch sieht man so deutlich, wie nur gewisse Schutzmittel es sein müssen, die sich den Bakterien entgegenstellen.

Man weiß nun, daß alle Momente, welche gleichzeitig mit dem Eindringen des Tetanusbazillus in den Tierkörper, zu einer Nekrose umschriebener Stellen desselben führen, die Ansiedlung des Bazillus ermöglichen: ob es sich nun um Folgen der Verletzung selbst oder um nekrotisierende Wirkung fremder Bakterien handelt, der Tetanus findet im abgestorbenen, seiner vitalen Verteidigungsmittel beraubten Gewebe erst die Bedingungen seiner Entwicklung. Künstlich im Experimente kann man den gleichen Vorgang auf die verschiedenste Weise nachahmen. Aus diesem Grunde ist auch der Name der Nekroparasiten für diese niedrigste bakterielle Infektionsstufe gewählt worden, die charakterisiert ist einerseits durch die Schwierigkeit einer erfolgreichen Impfung, die zum Haften erst der Anwendung künstlicher Mittel bedarf, andererseits durch die überaus geringfügige Vermehrung und das Fehlen jeder Verbreitung des Bazillenwachstums über die unmittelbare Impfstelle hinaus. Diese minimale Infektion würde an sich jedenfalls ohne allen Schaden für das Tier vertragen und bald beseitigt, wenn nicht der Tetanusbazillus die Fähigkeit der Toxinbildung in einem selten hohen Grad besäße. Die so geringe Vermehrung reicht aus, um jenes Gift im Körper zu erzeugen, von dem winzige Bruchteile eines Kubikzentimeters zur Erzeugung schwerster, oft tödlicher Krankheit genügen. Damit ist das Charakteristische des Tetanusbazillus in seinem Verhalten zum Tier-

körper ausgesagt: geringste Infektiosität bei höchster und zwar toxischer Pathogenität. Ganz das Gleiche finden wir aber im Prinzip auch bei den übrigen Nekroparasiten, auf welche nur in Kürze eingegangen werden soll. Im allgemeinen steht zwar ihre Infektiosität doch etwas höher als die des Tetanusbazillus, aber sie bleibt gleichwohl sehr beschränkt, namentlich was die Vermehrung im Tierkörper bei schon gelungner Infektion betrifft. So konnte Salus bei Verwendung von Kaninchen sich nie von einem wirklichen Wachstum der in großer Menge injizierten Diphtheriebazillen überzeugen, und auch das bevorzugte Versuchstier, das Meerschweinchen, zeigt nur bei Anwendung subkutaner Einspritzung größerer Kulturmengen Vermehrung der Bazillen, die aber über die Infektionsstelle während des Lebens nicht hinausgeht. Auch bei Diphtherie wird die Ansiedlung der Bakterien und ihre Vermehrung durch die Anwesenheit nekrotisierten Gewebes sehr erleichtert, und bis zu einem gewissen Grade vermögen die Bazillen selbst durch ihre Stoffwechselprodukte eine derartige Nekrose herbeizuführen, was man sowohl bei Diphtherie wie bei Rauschbrand sehr gut beobachten kann. Diese Fähigkeit erschwert im gegebenen Falle sehr die Beurteilung, inwiefern die an der Impfstelle regelmäßig auftretende, bis zu schwerer Eiterung gehende Entzündung in den Rahmen rein aktiver Krankheit einzubeziehen ist. Das Kennzeichen der Nekroparasiten, die mit geringer Infektiosität einhergehende hohe Pathogenität zeigt auch der Diphtheriebazillus in ausgezeichneter Weise.

Die Art der pathogenen Wirkung der Nekroparasiten bietet ein großes Interesse. Eine direkt antifunktionelle Pathogenität kann natürlich bei der geringen Vermehrung im Tierkörper keine Rolle spielen; die etwaige Funktionslähmung im Tierkörper kann nur indirekt durch das Toxin bedingt sein. Bereits früher ist erwähnt worden, daß wir zwei Arten der Toxizität von Bakterien kennen, indem entweder das Gift sezerniert und sofort in löslicher Form abgegeben wird oder indem das Gift an den Bazillenleib gebunden bleibt und erst allmählich infolge einer Art Extraktion in das umgebende Medium übergeht. Es muß zugegeben werden, daß diese Darstellung, welche den gebräuchlichen Annahmen entspricht, nicht mit aller Strenge bewiesen ist, vielleicht nicht einmal bewiesen werden kann. Das Hauptargument für die Annahme einer Giftsekretion bildet jedenfalls die große Leichtigkeit, mit der man spezifisch giftige Lösungen bei der Kultur der betreffenden Bakterien erhalten kann. Es spricht aber sehr vieles dafür, daß auch die Bakterienleiber das spezifische Gift enthalten und durch Extraktion abgeben. Dann wäre es aber kaum zu widerlegen, wenn man auch bei der Kultivierung nur eine langsame Extraktion von Bazillensubstanz annehmen

würde, die nur deshalb so schnell zur Gewinnung von hochwertigen Giftlösungen führt, weil es sich eben um extrem giftige Bakterienleibessubstanzen handelt. Augenblicklich hätte eine Diskussion dieser Frage für uns nur wenig Interesse. Denn wir haben uns nur um die Frage zu kümmern, warum ein Bazillus geringster Infektiosität, der also nur geringfähige Lebensäußerungen tun und nur sehr wenig Bazillensubstanz im Tiere erzeugen kann, doch so hochgradig pathogen wirkt. Es liegt auf der Hand, daß das nur dann geschehen kann, wenn ein sehr wirksames Gift binnen kurzer Zeit von sehr geringen Bakterienmengen gebildet oder aus ihnen in Lösung gebracht werden kann.

Die mächtige Wirksamkeit der Körperschutzmittel, welcher die Bakterien ohne unterstützende Momente zum Teil äußerlicher Natur sofort unterliegen, macht es von vornherein gewiß, daß die Nekroparasiten nur in allergeringstem Grade über wirksame Angriffsmittel verfügen können. Zwar steht gerade bei dieser Bakteriengruppe eine genauere Analyse derjenigen Schutzkräfte des Tierorganismus, welche für Abwehr in Betracht kommen, noch aus, und es ist nur wahrscheinlich, daß den Leukozyten der größte Anteil daran zukommt. Aus diesem Grunde läßt sich auch eine entgegengesetzte Wirksamkeit gewisser, als Angriffsmittel zu beichnender Fähigkeiten der Bakterien nicht angeben. Wären aber solche vorhanden und würden sie sich während einer Infektion bilden, so müßte sich ihre Anwesenheit in den Körperflüssigkeiten infizierter Tiere erkennen lassen und zwar in der Art, daß die gleichzeitige Injektion solcher mit Bazillen eine Erleichterung der Infektion herbeiführen würde, wie dies an den reinen und den Halbparasiten jederzeit zu demonstrieren ist. Aber niemals hat sich eine derartige Wirkung bei Tetanus und Diphtherie (Salus) auffinden lassen, und es geht auch daraus, in Übereinstimmung mit allen sonstigen Ergebnissen, die geringe Infektiosität der Nekroparasiten hervor. Hingegen findet sich in so ziemlich allen Flüssigkeiten infizierter Tiere eine mehr oder minder starke Giftigkeit, welche die im Überschusse stattfindende Bildung der Toxine während der Infektion beweist. Daß trotzdem diese Körperflüssigkeiten in keiner Weise begünstigend auf das Entstehen einer Infektion einwirken, hat eine sehr große Wichtigkeit für die Beurteilung der gegenseitigen Beziehung zwischen Infektiosität und Pathogenität eines Mikroorganismus, indem sich zeigen läßt, daß die Vergiftung des Körpers durch die spezifischen Bakterientoxine das Wachstum der gleichen Bakterien durchaus nicht begünstigt. In dieser Hinsicht wurden Versuche mit Diphtheriebazillen angestellt, derart, daß Meerschweinchen, die vorher mit untertödlichen und tödlichen Dosen von Toxin vergiftet worden waren, Bazillen intraperitoneal eingeführt wurden; es stellte

sich heraus, daß solche Tiere in keiner Weise anders als normale Kontrolltiere sich verhielten, eine erhebliche Vermehrung trat nirgends ein. Daraus geht bereits der Schluß hervor, daß Infektiosität und Toxizität eines Bazillus weitgehend unabhängig voneinander sind, und da die erstere auf der Agressivität der Bakterien beruht, daß diese von den toxischen Eigenschaften des Mikroorganismus zu trennen ist. Der bei den Nekroparasiten in so schroffer Weise bestehende Gegensatz ihrer minimalen Infektiosität bei höchster Giftigkeit läßt bereits den Satz vermuten, der durch alle späteren Untersuchungen bestätigt werden wird, daß Aggressivität und Toxizität geradezu in einem umgekehrten Verhältnisse stehen. Für Tetanus gilt, soweit Versuche existieren, das Gleiche wie für Diphtherie. Auch Tiere mit den deutlichsten Symptomen, schwerster durch Toxin herbeigeführter Vergiftung lassen bei subkutaner Bazilleninjektion kein anderes Verhalten als normale erkennen. Von der in der Literatur vielfach zu findenden Angabe, daß gleichzeitige subkutane Injektion von Toxin und Bazillen die Vermehrung der letzteren begünstige, konnte Verfasser sich am Kaninchen nie überzeugen. Sollte eine derartige Wirkung doch vorkommen, so dürfte die Erklärung wohl ähnlich wie bei Diphtherie in einer gewissen nekrotisierenden Wirkung des Giftes zu suchen sein. Daß auch im allgemeinen eine Beeinträchtigung der Körperschutzmittel, namentlich der bakteriolytischen durch die Diphtherievergiftung nicht stattfindet, beweist die Tatsache, daß vergiftete Meerschweinchen sich bei intraperitonealer Injektion von Mikroorganismen, gegen welche bakterizide Kräfte schützen, genau so wie normale verhalten.

Die Infektiosität der Nekroparasiten ist so überaus gering, daß Versuche ihrer Abschwächung kaum Aussicht auf Erfolg haben können; Versuche, dieselbe zu steigern und zwar auf dem klassischen Wege der fortgesetzten Tierübertragung führten zu keinem Resultate. Geht man so vor, daß man Material von der Infektionsstelle eines erfolgreich geimpften Tieres auf ein zweites, von da auf ein drittes usf. überträgt, so kann es sehr leicht geschehen, daß eine der späteren Impfungen überhaupt nicht angeht, was übrigens schon seit längerer Zeit bekannt ist und ein deutlich beweisendes Zeugnis für die Unmöglichkeit einer Steigerung der Infektiosität abgibt.

Die Abschwächung des fertig gebildeten Toxins in den verschiedensten Graden gelingt bekanntlich sehr leicht und nach mehrfachen Methoden, die hier keiner weiteren Besprechung bedürfen. Eine Beeinflussung der Toxinbildung ist jedenfalls viel schwerer zu erzielen, wenn auch nicht unmöglich. Bei der Beurteilung eines Erfolges in dieser Hinsicht wird man sehr wohl zu untersuchen haben, ob es sich nur um eine vorüber-

gehende schlechte Giftproduktion oder um einen Verlust der Toxinbildungsfähigkeit überhaupt handelt. Wir wissen, daß bei Diphtherie die Toxinbildung der verschiedenen Stämme sehr variiert, daß aber ein gut giftbildender Stamm diese Fähigkeit jahrelang bewahrt. Jedenfalls ist die Toxizität der Nekroparasiten eine relativ konstante Eigentümlichkeit.

IX. Die reinen Parasiten.

Wenn die Besprechung dieser der der Halbparasiten, welche zunächst zu folgen hätten, vorangestellt wird, so liegt die Ursache in dem äußerlichen Umstande, daß die Verhältnisse der Infektion bei diesen besonders klare und auch am eingehendsten studiert sind, so daß ihre Anführung das Verständnis der verwickelteren Verhältnisse der Halbparasiten sehr erleichtern wird.

Die Zahl der Bakterien, welche nach ihren Eigenschaften zu den reinen Parasiten gezählt werden können, ist nicht groß, wobei nochmals auf den bereits erwähnten Umstand hingewiesen sei, daß ein für eine Tierart als Parasit auftretender Bazillus nicht notwendig auch für die übrigen Tiere als solcher zu gelten braucht. Aber gerade die Verschiedenheit der Infektiosität für verschiedene Tiere gibt wertvolle Aufschlüsse über den Mechanismus der Infektion.

Es dürfte sich empfehlen, den bestgekannten Vertreter dieser Gruppe, den Milzbrandbazillus ausführlich zu schildern. Von seinem, in bezug auf Infektiosität natürlichem Fundorte, dem Körper eines spontan und typisch erkrankten Tieres aus, vermag der Bazillus eine ganze Reihe von anderen Tieren, darunter die bevorzugten des Laboratoriums (Maus, Meerschweinchen und Kaninchen) jederzeit erfolgreich zu infizieren. Man überzeugt sich sehr leicht, daß bei diesen jede Impfart haftet, wenn sie nur mit Sicherheit ein Eindringen der Bazillen über die Epitheldecke hinaus gewährleistet und bemerkt, daß nur äußerst geringe Bazillenmengen dafür ausreichen. Die Beobachtung der infizierten Laboratoriumstiere auf das Auftreten von Krankheitszeichen ergibt auffallend wenig. Das Allgemeinbefinden zeigt lange Zeit und oft überhaupt keine sichtliche Beeinträchtigung; es ist nichts seltenes, daß Kaninchen und auch Mäuse, deren mikroskopische Untersuchung bereits die allgemeine Verbreitung der Bazillen im Körper ergibt, sich in ihrem Aussehen, ihrer Freßlust und Munterkeit gar nicht von normalen Tieren unterscheiden, obwohl der Tod ganz kurze Zeit danach eintritt. Auch beim spontanen Milzbrande der großen Haustiere ist ein solcher Tod ohne vorhergehende Krankheitssymptome, „wie vom Schlage getroffen“, keine Seltenheit. Beim Meerschweinchen ist eine der auffälligsten Erscheinungen die, daß

bei intraperitonealer Infektion, die schließlich zur Bildung eines reichlichen von Bazillen erfüllten Exsudates führt, alle jene Zeichen schwerer Peritonitis, welche für die Impfung mit den meisten Bakterien (Halbparasiten) so bezeichnend sind, ganz oder nahezu ganz ausbleiben. Erst vor dem unmittelbaren Ende kann man an der Mattigkeit der Tiere die Schwere ihres Zustandes erkennen, oft aber ist man versucht, zu sagen, daß das erste und einzige Milzbrandsymptom der Tod der Tiere sei. Von lokalen Erscheinungen an der Impfstelle ist die Bildung eines gallertigen Ödems bei subkutaner Infektion das auffallendste. Es handelt sich um mehr oder weniger sülzige Massen, die so gut wie keine Zellen enthalten, sich mehr oder weniger weit von der Impfstelle aus verbreiten, beim Kaninchen oft sehr arm, bei der Maus und dem Meerschweinchen meist reich an Bazillen sind. Im großen und ganzen läßt sich sagen, daß die Menge des gebildeten Ödems um so geringer ist, je schwerer die gesetzte Infektion war. Es sei gleich hier noch eine sehr in die Augen fallende Differenz des Ödembefundes hervorgehoben. Namentlich beim Kaninchen, das doch eine gewisse, allerdings nur geringe Resistenz gegen die Infektion zeigt, kann man bei geringer Impfung gar nicht selten beobachten, wie das Ödem oder die zentralen Teile desselben eine mehr oder weniger starke, eitrige Beschaffenheit annimmt, die bei starker Impfung vollständig fehlt. Bei Meerschweinchen und Mäusen sieht man ähnliches nur dann, wenn die Tiere vorher, wenn auch in unzureichender Weise immunisiert sind, bei Mäusen kann es dann zu einer Ausdehnung wenig saftreicher Ödemmassen über den größten Teil des Körpers kommen. Bei alten Hunden, die deutlicher resistent sind, ist eine eitrige Reaktion an der Impfstelle die Regel, während junge Tiere, die sehr leicht zu infizieren sind, mit der Bildung von Ödemen reagieren. Von Ratten sind weiße Tiere sehr ungleich empfänglich, oft reagieren sie ziemlich genau so wie Mäuse. Wilde graue Ratten gehören dagegen zweifellos zu den resistenten Tieren; Impfung kleiner Mengen kann ganz ohne Effekt bleiben oder führt zu lokaler Eiterung, die bei Verwendung größerer Impfmengen mit allen Übergängen zur Ödembildung die Regel ist. Selten schließt sich daran eine typische Milzbrandseptikämie, öfter erfolgt Erholung, oft unter deutlichem Siechtum oder es erfolgt unter Abmagerung der Tod mit dem Befunde von Milzbrandbazillen in sehr geringer Menge. Es würde sehr interessant sein, diese Verhältnisse, bezüglich deren nur mehr gelegentliche Beobachtungen vorliegen, systematisch zu untersuchen.

Um den Mechanismus des Infektionsverlaufes zu studieren, empfiehlt sich die intraperitoneale Impfung des Meerschweinchens als eines der meist empfänglichen Tiere deshalb, weil diese eine unmittelbare Beob-

achtung am leichtesten gestattet und überdies die Verhältnisse in der Bauchhöhle durch den Reagenzglasversuch am leichtesten nachzuahmen sind. Injiziert man eine mäßige Menge, ca. $^1/_4$—1 ccm, Bouillonkultur (um Sporen zu vermeiden), so bemerkt man in kürzester Zeit an den Bazillen einerseits extrazelluläre Degenerationszeichen, anderseits starke Phagozytose der sehr reichlich erscheinenden Leukozyten, gefolgt von intrazellulären Degenerationen. Das deutet unmittelbar auf das Vorhandensein antibakterieller Kräfte des Organismus und führt dazu, daß nach Verlauf einiger, je nach der Bazillenmenge wechselnder Zeit, keine Bazillen mehr zu finden sind. So kann die Bauchhöhle 24 Stunden und länger vollständig keimfrei bleiben, und wenn man nach analogen Erscheinungen bei Halbparasiten, z. B. Choleravibrionen, schließen wollte, würde man jede Gefahr für das Tier als beseitigt betrachten müssen. Aber dann erscheinen, zuerst ganz vereinzelt, dann in ungehemmter Vermehrung überaus zahlreiche Bazillen wieder, die trotz der inzwischen sehr gesteigerten Leukozytenmenge und obwohl sich sonst in der Bauchhöhle anscheinend gar nichts geändert hat, nichts von Degeneration und Phagozytose erkennen lassen. Ungefähr gleichzeitig treten auch Bazillen im strömenden Blute auf, ebenfalls in zunehmender, widerstandsloser Vermehrung.

Es bedarf nur geringer Überlegung, um in diesem merkwürdigen Verhalten den Schlüssel zur Lösung eines der vielen Rätsel der Infektionslehre zu erblicken. Der Verlauf des Tierversuchs zeigt unmittelbar das Wirken milzbrandfeindlicher Kräfte zu Anfang der Infektion, die von solcher Stärke sind, daß sie sogar die Bauchhöhle von Bazillen zu befreien und eine Zeitlang frei zu halten vermögen. Wenn aber später neuauftretende Bazillen in der gleichen Bauchhöhle, in der anscheinend nichts geschehen ist, als eine Vermehrung der keimfeindlichen Leukozyten, keine Spur mehr von der Wirkung antibakterieller Kräfte zeigen, so muß in der Zwischenperiode eine vollständige Veränderung gegen den Beginn der Infektion eingetreten sein. Wie schon in früheren Kapiteln hervorgehoben wurde, ist derartiges nur so zu erklären, daß entweder die Bazillen selbst der Einwirkung der Körperkräfte unzugänglich geworden sind oder daß diese selbst in wirksamer Weise paralysiert werden. Anscheinend läßt sich die Entscheidung in einwandfreier Weise durch den Tierversuch selbst erbringen.

Zunächst fällt auf, daß die sekundär im Tiere auftauchende Bazillengeneration ganz anders aussieht, als die zur Infektion benutzte Kulturgeneration, wie dies schon früher kurz beschrieben wurde. Schon im einfachen Tierversuche bemerkt man weiter, wie ebenfalls schon erwähnt wurde, daß diese Bazillen sich gegen die Phagozytose

so gut wie vollständig resistent verhalten, und der opsonische Versuch im Reagensglase bestätigt das nicht nur, sondern lehrt auch, daß diese Resistenz den Bazillen selbst zukommt und nicht etwa durch eine Wirkung der Flüssigkeit, in der sich die Zellen befinden, herbeigeführt wird. Da wir nun alles Recht haben, in der Phagozytose ein wichtiges Schutzmittel des Organismus zu erblicken, so liegt der Schluß nahe, daß in der Erlangung der Widerstandskraft der Bazillen gegen die Körperschutzmittel die Erklärung des oben geschilderten Verhaltens der Bakterien bei der Infektion und damit in weiterer Folge auch dieser selbst gegeben sei. Das wird anscheinend noch bestätigt durch einen Versuch, bei dem man in die Bauchhöhle eines Tieres, in dem sich schon die kapseltragende, tierische Generation des Milzbrandes zu entwickeln beginnt, Kulturbazillen einführt; man sieht, wie diese nicht nur von Zellen aufgenommen werden, sondern auch, wie sie extrazellulären Degenerationen unterliegen. Das zeigt anscheinend aufs klarste, daß die Körperschutzkräfte noch tätig sind und daß nur die Annahme eines besonderen, für den Körper unangreifbaren Zustandes, also das, was früher Agressivität weiteren Sinnes genannt wurde, die Infektion ermöglicht.

Es dürfte nicht allzu viele Schlußfolgerungen der Infektionslehre geben, die durch Versuchsergebnisse in solcher, anscheinend ganz unzweideutiger Weise gestützt werden, wie diese, die auch in Wirklichkeit gezogen wurde, und dennoch wäre sie ein Irrtum. Das beweisen Reagensglasversuche und noch viel unmittelbarer ein sehr einfacher Tierversuch. Ist nämlich die Anschauung richtig, daß nur die Resistenz der Kapselbazillen die Ursache des Versagens der antibakteriellen Kräfte und damit die der Infektionsverbreitung sei, so müßte bei Injektion kapselhaltiger, tierischer Bazillen, aus einem infizierten in die Bauchhöhle eines normalen Meerschweinchens sofortige, ungehemmte Vermehrung einsetzen. Das trifft aber keineswegs zu, obwohl tatsächlich die Infektiosität dieser Bazillen größer ist, als die von Kulturbazillen. Verwendet man zu diesem Versuche kleine bis mittlere Mengen von Bazillen, so bemerkt man im Prinzip genau den gleichen Vorgang, wie bei Anwendung von Bouillonkulturen: die Bazillen zeigen extrazellulär Degeneration und werden aus der Bauchhöhle für einige Zeit entfernt, obwohl von Phagozytose nichts zu sehen ist. Es kann also von einer Unwirksamkeit der Schutzkräfte gegen Tierbazillen nicht die Rede sein, und wenn von einem Effekte solcher in der zweiten Infektionsperiode nichts zu sehen ist, so müssen dafür noch andere Momente als nur die Resistenz der Bazillen maßgebend sein. Diese, sowie auch die Art der Verteidigungsmittel gegen Milzbrand lehrt der Reagensglasversuch kennen.

Der Reagensglasversuch hat bei Milzbrand einen zwanzigjährigen

Leidensweg hinter sich, währenddessen er ebensowohl überschätzt, wie als gänzlich wertlos bezeichnet wurde. Letzteres sicher auch insolange mit Recht, als man isoliert nur die Wirkung von Körperflüssigkeiten studierte; weder unter der Annahme der einheitlich gedachten ursprünglichen Buchnerschen Alexine, noch nach deren Zerlegung in Immunkörper und Komplement ergab sich eine sichere, jemals vollständige Übereinstimmung seiner Resultate mit denen des Tierversuches. Dennoch wäre es sehr Unrecht, wenn man das unsäglich mühsame Ringen nach einer Erklärung auf diesem Wege gering schätzen wollte. Mindestens hat dasselbe zu einer so eingehenden Kenntnis der Serumwirkung so vieler Tiere geführt, wie bei keinem andern Mikroorganismus als dem Milzbrandbazillus, und aus negativen Ergebnissen konnte man zu positiven Befunden gelangen, wofür gleich das Meerschweinchen ein gutes Beispiel liefert. Dieses Tier besitzt in seinem Serum so gut wie niemals Milzbrandtötungsvermögen, und gleichwohl kann man man bei intraperitonealer Infektion in unzweideutiger Weise extrazelluläre Degeneration an den Bazillen wahrnehmen, so daß offenbar im Tiere zu der bloßen Säftewirkung noch etwas anderes hinzutreten muß, das höchstwahrscheinlich von den Zellen seinen Ausgang nimmt. Tatsächlich ist man überrascht, bei der gleichzeitigen Einwirkung von Leukozyten und Serum im Reagensglase bakterizide Effekte von seiten des so überaus milzbrandempfindlichen Meerschweinchens zu sehen, welche Tausende von Bazillen in kurzer Zeit zum Absterben bringen und wohl das Verschwinden injizierter Bazillen aus der Bauchhöhle, in der ja eine Zellserumkombination vorhanden ist, erklären, dabei aber wieder die hohe Empfindlichkeit des Tieres für die allergeringste Bakterienmenge als Rätsel erscheinen lassen. Dasselbe wird nicht geringer durch die weitere Feststellung, daß derartiger Bakterizidie nicht nur gewöhnliche Kulturbazillen, sondern auch die aus dem infizierten Tiere stammenden kapselhaltigen mindestens in gleichem Grade unterworfen sind.

Was den Mechanismus der kombinierten Zellserumwirkung betrifft, so ist bereits früher erwähnt worden, daß sie nicht etwa auf einer Phagozytose der Leukozyten beruht, da auch nach Tötung der Zellen durch Gefrieren oder Erhitzen eine Abschwächung nicht eintritt, wenigstens nicht für tierische Bazillen, während Kulturbazillen nach einer derartigen Mißhandlung der Leukozyten regelmäßig wieder zu wachsen vermögen. Dieser für die Erklärung der Infektion unmittelbar nicht verwertbare Befund erlangt eine um so größere mittelbare Bedeutung, weil er den ersten Hinweis auf die Tatsache bildet, daß sich Kultur- und Tierbazillen noch anders als durch ihr Verhalten gegen Phagozytose physiologisch unterscheiden und daß man durch Reagensglasversuche an

Kulturen den im Tierkörper herrschenden Verhältnissen nicht nahe kommen kann[1]).

Durch die Erkenntnis der Hinfälligkeit der Tierbazillen gegen eine Kombination von Säften und Zellen, wie sie ja in der Bauchhöhle eines infizierten Meerschweinchens nach dem Verschwinden der erstinjizierten Kultur vorliegt, bleibt es unerklärt, wieso die allmählich und anfangs in geringster Zahl in der Bauchhöhle erscheinenden Kapselbazillen gar keine Spur einer Entwicklungshemmung zeigen. Es gibt dann nur noch die Annahme, daß, trotz allem, die antibakteriellen Kräfte des Meerschweinchenpeitoneums beim infizierten Tiere gelähmt sein müssen, und der Tierversuch bestätigt diese Annahme. Bezeichnet man denjenigen Zeitpunkt der intraperitonealen Infektion, in welchem die ersten Tierbazillen in der früher steril gewordenen Bauchhöhle erscheinen, als den Beginn der zweiten Infektionsperiode, so unterscheidet sich darin die Peritonealhöhle des infizierten Tieres von der eines normalen nur durch ihren Zellgehalt in sichtlicher Weise. Man ist aber leicht imstande die gleichen Verhältnisse durch vorherige Injektion von Bouillon, oder, wenn man will, durch Injektion kleiner, nicht infektiöser Dosen von anderen Bazillen hervorzurufen. Spritzt man nun in eine derart präparierte normale und in die Bauchhöhle eines Milzbrandtieres zur Zeit des Beginnes der zweiten Infektionsperiode die gleiche und zwar mäßige Anzahl von Tierbazillen, so verschwinden sie im ersten, vermehren sich ungehemmt im zweiten Meerschweinchen, in dem also ganz offenbar trotz anscheinend günstiger Bedingungen die Bakterizidie nicht stattfindet. Dagegen findet man bei Anwendung von Kulturmilzbrand, wie schon früher bemerkt, solche Unterschiede zwischen normalen und infizierten Tieren nicht, was wieder die fundamentale Verschiedenheit der beiden Zustände des gleichen Bazillus beweist.

Der Reagensglasversuch bringt die Aufklärung. Nimmt man bei einem solchen als Aufschwemmungsflüssigkeit normaler Zellen nicht normales Serum oder Peritonealflüssigkeit, sondern solche von infizierten

---

[1]) Löhlein hat durch Versuche in vitro gezeigt, daß man Kulturmilzbrand vor der Phagozytose durch Zusatz von Exsudaten milzbrandiger Tiere nicht schützen kann, Bordet hat den obenerwähnten Versuch, wonach Kulturbazillen im Milzbrandtiere noch der Phagozytose erliegen, als Beweis dafür angeführt, daß in den Körperflüssigkeiten infizierter Tiere keine infektionsbegünstigenden (aggressiven) Eigenschaften vorhanden sein könnten. Anscheinend von großer Überzeugungskraft, beweisen die Versuche doch nichts, da zwischen dem Kulturbazillus und dem Tierbazillus und ihren gegenseitigen Produkten gar keine engeren Beziehungen mehr bestehen. Etwas übertrieben ausgedrückt, könnte man sagen, daß der Kulturbazillus dem animalisierten so fern steht wie ein Heubazillus und daher durch seine Produkte gar nicht beeinflußt werden kann.

Meerschweinchen, nachdem man zuvor die darin enthaltenen Bazillen durch Zentrifugieren und eventuell auch Erhitzen auf 60° beseitigt hat, so erfolgt keine oder nur noch rudimentäre Abtötung eingesäter Tierbazillen. Es haben somit die Körperkräfte im infizierten Tiere die Fähigkeit mit den Leukozyten zusammen im Sinne einer Bakterizidie zu reagieren, verloren, was den Verlust einer antibakteriellen Einrichtung für den Gesamtorganismus bedeutet. Dieser Verlust tritt erst während, jedenfalls zu Beginn der zweiten Infektionsperiode ein und ist die Ursache, daß die Bazillen in der Bauchhöhle sowohl als auch im Blute zu wachsen vermögen, wo in der ersten Periode die Vermehrung verhindert war. Ob neben der leicht nachweisbaren Veränderung der Säfte auch eine solche der Leukozyten während der Infektion eintritt, ist wegen der sehr großen technischen Schwierigkeiten des Versuches schwer zu ermitteln, ist aber wahrscheinlich. Denn es ist zwar der Verlust der Reaktionsfähigkeit der Säfte nicht davon abhängig, daß dieselben schon von Milzbrandbazillen erfüllt sind; er tritt vielmehr schon zu einer Zeit auf, in welcher die ersten Bazillen im Blute und Peritonealexsudate erscheinen, aber er ist zu Beginn der zweiten Infektionsperiode in vitro noch nicht groß genug, um das ganz widerstandslose Wachstum des Milzbrandes erklären zu können. Rechnet man noch die Phagozytoseexistenz der Tierbazillen hinzu, so begreift man leicht, wie der Meerschweinchenkörper nur noch ein Nährboden für die Bazillen ist. Mit dem Erlöschen der Verteidigungskräfte, der vollständigen Aufhebung der Undringlichkeit ist das Tier schon zu Beginn der zweiten Infektionsperiode physiologisch tot.

Damit ist wohl der Verlauf, noch nicht aber der Beginn und das eigenartige Verhalten der intraperitonealen Milzbrandinfektion erklärt; es muß noch ermittelt werden, wieso die Bazillen, die aus der Bauchhöhle entfernt wurden, sich neuerlich und zwar in tierischer Form entwickeln können und wieso die Paralysierung der Schutzmittel eingeleitet wird. Auch in dieser Hinsicht liefert der Reagenzglasversuch die ersten Aufschlüsse. Stellt man sich eine bakterizid wirksame Mischung von normalem Serum und Zellen des Meerschweinchens her und setzt dieser in abgestuften Dosen Exsudat eines intraperitoneal infizierten Meerschweinchens nach vorangegangener Sterilisation zu, so verschwindet die milzbrandtötende Wirkung mehr oder weniger vollständig. Da alle Ursache vorliegt, die gleiche Wirkung auch im Tierkörper anzunehmen, so folgt daraus, daß von dort aus, wo im Tiere Gelegenheit zur Ausbildung derartiger Flüssigkeit gegeben ist, eine Fernwirkung auf die bakteriziden Fähigkeiten des Organismus ausgehen kann, sobald nur genug derjenigen Substanzen gebildet sind, auf welche

wir diese antibakterizide Wirkung zurückführen müssen. Denn wir können uns das Entstehen einer neuen Eigenschaft nicht anders vorstellen, als durch das Auftreten von Stoffen, an welche dieselbe geknüpft ist oder durch Umwandlung schon vorher dagewesener Substanzen in andere. In unserem Falle haben aber Körperflüssigkeiten des Meerschweinchens Eigenschaften angenommen, die sie früher nicht nur nicht hatten, sondern die sogar das Gegenteil der früheren darstellen und es ist für ihr Auftreten kein anderer Grund erfindlich als die Milzbrandinfektion. Mit dieser müssen also die Stoffe, welche die Träger der neuen Eigenschaft sind, zusammenhängen, sei es, daß sie direkt von den Bakterien neu gebildet werden, sei es daß sie durch Bakterientätigkeit aus Körpersubstanzen durch Umbildung entstehen. Wir nennen diese Stoffe, deren Bedeutung für das Leben des Milzbrandes im Tiere keines ausdrücklichen Hinweises mehr bedarf, Aggressine desselben. Werden solche irgendwo im Tierkörper gebildet und gehen sie in die Umgebung über, so verhindern sie zunächst im engsten Umkreise die Tätigkeit der antibakteriellen Einrichtungen, ermöglichen damit lokal das ungestörte Wachstum der Bazillen, mit dem dann die vermehrte Abscheidung der Aggressine verbunden ist. Sind sie dann in genügender Konzentration ins Blut und die Abkömmlinge desselben übergegangen, so ist der Organismus auch an den Stellen wehrlos gemacht, wohin Bazillen noch gar nicht vorgedrungen sind: der Milzbrand bereitet seine Ausbreitung über den ganzen Körper durch Fernwirkungen vor, die auf die Bildung seiner Aggressine zurückgeführt werden müssen. So muß auch in der Peritonealhöhle erst eine gründliche Umwandlung ihrer normalen Verhältnisse eingetreten sein, ehe wieder Bazillen in dieselbe eintreten können, d. h. die zweite Infektionsperiode setzt eine tiefgehende Veränderung des gesamten Zustandes des Tierorganismus voraus, die von den Bazillen während der ersten ins Werk gesetzt sein muß. Wir können daher die erste Infektionsperiode mit einem vielgebrauchten Ausdrucke als die Inkubationsperiode des Milzbrandes bezeichnen, wenn wir diesen Ausdruck vorher durch eine Analyse etwas genauer bestimmen.

Im rein medizinischen Sinne versteht man unter Inkubation den Zeitraum, welcher von der erfolgreichen Aufnahme der Infektionserreger bis zum Ausbruch der ersten subjektiv fühlbaren und objektiv diagnostizierbaren Krankheitssymptome verläuft. Da wir in unseren Betrachtungen gezwungen waren, Infektion streng von der durch sie bedingten Infektionskrankheit zu trennen, so ist auch eine Scheidung der Inkubation in eine solche der Infektion und eine der Infektionskrankheit nötig. Letztere fällt mit der oben gegebenen, auch bisher

üblichen Definition zusammen, wenn man anstatt: Aufnahme der Erreger, Aufnahme des erregenden Agens setzt. Dann sind sowohl lebende Bakterien als auch leblose von ihnen stammende Stoffe, die den schließlichen Ausbruch der Krankheitssymptome zur Folge haben (z. B. Tetanustoxin) inbegriffen. Ganz anders ist die Bedeutung der Inkubation bei der Infektion, die sich nur auf die von Vermehrung gefolgte Ansiedlung der lebenden Infektionserreger bezieht; sie bedeutet dann jenen Zeitraum, innerhalb dessen sich der Erfolg oder Nichterfolg der gesetzten Infektion entscheidet, das Intervall also zwischen dem Eindringen der Erreger und ihrer im Körper selbst stattfindenden Vermehrung. Da diese wesentlich von der Aktion der Körperschutzmittel abhängt, so ist Inkubation diejenige Zeit, welche bis zu der Überwindung derselben durch die eingedrungenen Bakterien verfließt.

In Verfolgung des Verlaufes der intraperitonealen Milzbrandinfektion bleibt noch zu erklären, wo und auf welche Weise die Aggressine von den Bazillen im Tiere gebildet werden, worauf sich dann noch eine Erklärung der Wirkungsart der Aggressine auf die Körperschutzmittel anzuschließen hätte. Vorher muß aber eine Beobachtung erwähnt werden, welche die schon wiederholt hervorgehobene Differenz zwischen dem tierischen und dem Kulturzustande des Milzbrandbazillus in schärfster Weise hervortreten läßt. Eine Mischung von normalem Meerschweinchenserum und ebensolchen Leukozyten ist sowohl für Kultur als Tiermilzbrand bakterizid; die dagegen gerichtete Wirkung des in Milzbrandexsudaten enthaltenen Aggressins tritt aber Tierbazillen gegenüber stärker in Erscheinung als bei Einsaat von Kulturbazillen, deren Wachstum deutlich weniger begünstigt wird. Der Milzbrandbazillus schützt durch sein Aggresin der Hauptsache nur sich selbst, macht nur für sich die antibakteriellen Mittel unwirksam. Wenn dies schon für die zwei Zustandsformen des gleichen Stammes bis zu einem gewissen Grade zutrifft, so ist es nicht verwunderlich auch sonst die Spezifität der Aggressinwirkung gewahrt zu sehen: weder werden andere Bazillen, die ähnlich wie der Milzbrand durch Serum-Leukozytenmischungen getötet werden, durch sein Aggressin geschützt, noch vermag ein mit anderen Bazillen erzeugtes Exsudat auf Milzbrand schützend einzuwirken, vorausgesetzt daß ein solches nicht durch Bindung des früher erwähnten leukotaktischen Immunkörpers zu Täuschungen führt. Auf den ersten Anblick hin ist diese Spezifität nicht leicht verständlich, da es scheint, als ob eine gegen Körperschutzmittel gerichtete Aktion dieselben in ihrer Gesamtwirkuug, nicht nur in der auf einen einzelnen Mikroorganismus lähmen müßte. Abgesehen aber davon, daß ähnlich spezifische Effekte vielfach bekannt sind, ist her-

vorzuheben, daß wohl kaum je gegen zwei verschiedene Bazillen genau der gleiche Abwehrmechanismus entfaltet werden dürfte. Obwohl wir bisher wesentlich nur zwei solcher antibakterieller Mittel kennen, Säfte und Zellen, so wird doch bereits aus den späteren Darlegungen hervorgehen, daß gegen gewisse Bakterien mehr diese, gegen andere mehr jene sich richten. Die Untersuchung der Kombination von Serum und Zellen ergibt aber schon unter den groben Verhältnissen des Reagenzglasversuches Mannigfaltigkeiten der verschiedensten Art. So gibt es Bakterien, die nur durch Zellen in Verbindung mit aktivem Serum beeinflußt werden, andere bereits bei inaktivem oder Kochsalzlösung; die Zellwirkung wird bei manchen Bazillen schon durch den Zusatz geringster Mengen Nährmateriales aufgehoben, bei anderen findet sie auch in unverdünnter Bouillon statt u. dgl. Allerdings wissen wir bisher vielfach mit den so ermittelten Differenzen noch nichts Rechtes anzufangen und der Grund dafür dürfte darin zu suchen sein, daß man bisher meist nur an die Wirksamkeit eines oder einiger weniger Verteidigungsmittel des Organismus gegen alle Bakterien gedacht hat, während wahrscheinlich deren sehr viele, je nach der Art des zu bekämpfenden Mikroorganismus in Tätigkeit treten. Es wird die Aufgabe zu lösen sein, das gegen jeden besonderen Bazillus als besonders wirksam erkannte Mittel festzustellen, ehe wir im Verständnis der Infektionen vorwärts kommen können. Dafür ist bisher nur sehr wenig geleistet worden und die Aufgabe wird nicht leichter dadurch, daß es sich im Prinzip nur um wenige Körpereinrichtungen handelt; durch die Kombination derselben entstehen doch eine sehr große Reihe von Möglichkeiten.

Für den Milzbrand beim Meerschweinchen ist das einzig aufzufindende Verteidigungsmittel die vereinte Wirkung von Körperflüssigkeiten und Leukozyten, obwohl bisher die möglicherweise sehr wichtigen quantitativen Verhältnisse beider dabei noch gar nicht untersucht sind, ebenso wenig die Frage, ob man ohne weiteres das Serum der Flüssigkeit eines Exsudates, die sicher Verschiedenheiten haben, gleichsetzen kann; es ist noch nicht einmal festgestellt, welchen Einfluß die Aktivität der Körpersäfte hat. Bekanntlich bezeichnet man ein Serum als aktiv, wenn in demselben noch beide Anteile der Bakteriolyse, Immunkörper und Komplement aktionsfähig sind. Im Reagenzglasversuche macht es nun nicht viel aus, ob das Komplement durch Erwärmung auf 56° zerstört ist oder nicht, die Bakterizidie tritt bei Zusatz von Leukozyten doch auf. Im Tierkörper ist eine derartige Komplementzerstörung natürlich nicht zu erzielen, es bleiben nur die sog. komplementbindenden Mittel, deren Anwendung eine sehr eigentümliche

Folge hat. Injiziert man nämlich ein solches, z. B. Choleraextrakt mit Choleraimmunserum, gleichzeitig mit Kulturmilzbrand einem Meerschweinchen intraperitoneal, so wird die erste Infektionsperiode sehr abgekürzt und bei entsprechend gewählten Mengen können bereits nach wenigen Stunden typisch tierische Bazillen in der Bauchhöhle bleiben. Offenbar ist hier ein sehr wichtiges Verteidigungsmittel beseitigt worden, aber welches, da ja im Reagenzglasversuche das Komplement der Säfte für die antibakterielle Wirkung der Zellserummischungen nicht unbedingt erforderlich ist? Einen ähnlichen Effekt kann man nur noch bei Anwendung ganz massiver Dosen von Kulturmilzbrand erzielen, viel weniger aber durch gleichzeitige Einspritzung von Aggressin und Kulturbazillen, während dieses bei Anwendung von tierischen die Infektion in eklatanter Weise begünstigt. Alle Versuche, die bisher zur Aufklärung dieses merkwürdigen Sachverhaltes unternommen wurden, auch in der Hoffnung dadurch vielleicht der Erklärung der Aggressinwirkung näher zu kommen, sind gescheitert, doch ist zu erwarten, daß die Anwendung der Komplementbindung bei bestehender künstlicher Leukozytose in der Bauchhöhle, einiges Licht auf diese Verhältnisse werfen wird, wie dies schon durch Versuche Weils bei zwar nicht ganz analogen, aber doch ähnlichen Versuchen mit Hühnercholerabazillen geschehen ist. Der Hühnercholerabazillus der für Mäuse und Kaninchen reiner Parasit ist, gehört zu den sehr wenigen Bakterien, gegen welche sich eine antibakterielle Wirkung im Meerschweinchenorganismus durch Glasversuche nicht hat ermitteln lassen, obwohl dieses Tier eine gewisse, allerdings nur geringe und nur bei subkutaner Infektion hervortretende Resistenz besitzt. Gleichwohl müssen solche in der Bauchhöhle vorhanden sein; denn bei Injektion geringer Bazillenmengen bemerkt man, daß in den ersten Stunden zwar keine wesentliche Abnahme, aber auch keine Zunahme der Bazillen stattfindet, bis dann dieses Inkubationsstadium von einem rapiden Wachstum abgelöst wird. Führt man aber gleichzeitig ein komplementbindendes Mittel ein, so bleibt das Inkubationsstadium aus, die Vermehrung setzt sofort ein und zwar auch dann, wenn das Tier vorher durch Zufuhr von Immunserum passiv absolut gegen die Infektion an sich resistent gemacht worden ist. Die Resistenz bleibt aber trotz der sog. Komplementbindung aufrecht, wenn der gleiche Versuch mit einem Tiere gemacht wird, dessen Bauchhöhle eine größere Anzahl von Leukozyten enthält oder wenn man solche mit einspritzt. Die bisher einzig mögliche Deutung solcher Befunde, — die, wie erwähnt, wahrscheinlich auch für Milzbrand gelten — geht dahin, daß in der normalen Peritonealhöhle ein primärer, vermutlich an Säfte gebundener Verteidigungsmechanismus

vorliegt, der durch den Vorgang der Komplementbindung beseitigt wird. Ob dieser Vorgang freilich nicht auch noch andere Effekte hat, als den im Glasversuche vorwiegend bemerkbaren des Komplementschwundes, das bleibt fraglich. Jedenfalls kann der ungünstige Einfluß der Komplementbindung für den Tierkörper durch die Anwesenheit von Leukozyten wettgemacht werden, so daß diese, deren Erscheinen an der Stelle der Infektion zwar leicht möglich ist, aber immerhin eine gewisse Zeit erfordert, als eine zweite Verteidigungsphalanx erscheinen, deren Aufstellung oder deren Tätigkeit aber unmöglich wird, wenn von vornherein bereits eine Bazillenvermehrung und eine Produktion ihrer Angriffsstoffe infolge des Versagens der vielleicht zu schwachen, aber doch hemmenden Säftewirkung, erfolgt ist. Wir werden einem ähnlichen Verhalten noch später bei den Halbparasiten begegnen, wo den bakteriziden Säften eine viel größere Bedeutung zukommt.

Trifft, wie es wahrscheinlich ist, für Milzbrand das Gleiche zu, wie für Hühnercholera, so haben wir uns demnach vorzustellen, daß der erste Ansturm der Bazillen durch die Flüssigkeit der Bauchhöhle, im Verein mit deren normal noch geringem Zellgehalte gehemmt wird. An sich jedenfalls zu schwach, um die Infektionsgefahr vollständig zu beseitigen (was bei den später abzuhandelnden Halbparasiten sehr oft gelingt), genügt diese Hemmung doch, um Zeit für den Zutritt von Leukozyten zu gewähren, welche dann die eigentliche, bei Milzbrand wenigstens vorübergehend erfolgreiche Verteidigung im Verein mit den ebenfalls vermehrten Säften übernehmen. Wird infolge allzu großer Bazilleninjektion oder infolge künstlicher Beseitigung des ersten Schutzmittels sofortige Vermehrung der Bazillen und die damit verbundene Bildung ihrer Angriffsstoffe ermöglicht, so tritt, je nach der Wirkungsweise der letzteren, entweder überhaupt keine Leukozytose ein, wie bei Halbparasiten und dem ihnen in dieser Hinsicht ähnlichen Hühnercholerabazillus, oder es ist wie bei Milzbrand eine ausgiebige Aktion derselben unmöglich gemacht. Diesem für das Tier höchst ungünstigen Ereignisse kann natürlich durch eine vorher auf künstlichem Wege hervorgerufene Leukozytenansammlung vorgebeugt werden.

Was nun die Art und Weise der Wirkung des Aggressins des Milzbrandbazillus auf die antibakterielle Mischung von Serum und Leukozyten betrifft, so sind vor allem jene Versuche dafür von Wichtigkeit, welche zeigen, daß nur lebende Zellen, nicht die von ihnen bereits abgegebenen bakteriziden Stoffe durch dasselbe beeinflußt werden. Wie erwähnt ist eine Mischung von Aggressin, Serum und Leukozyten bei richtigen Mengenverhältnissen nicht mehr bakterizid; tötet man aber die darin enthaltenen Zellen und extrahiert sie damit gleichzeitig durch

Gefrieren oder Erhitzen auf 56°, so ist der erhaltene Extrakt wieder in hohem Grade wirksam, ja, es gelingt sogar in vielen Fällen durch Zusatz normaler Leukozyten zu reinem Aggressin und Extraktion derselben, bakterizide Effekte zu erzielen. Da nach solchen Versuchen eine direkte Schädigung der bakteriziden Leukozytenstoffe, etwa durch eine Bindung derselben auszuschließen ist, so bleibt nur übrig, an eine Behinderung ihrer Abgabe nach außen, also an eine Art Lähmung der Zellen zu denken. Ist dies der Fall, so ist die gesamte Wirkungsmöglichkeit der Zellen in der Bauchhöhle des infizierten Meerschweinchens endgültig beseitigt. Denn die Angabe der aktiven Stoffe nach außen erfolgt nicht mehr und obwohl dieselben intrazellulär noch wirken könnten, so ist dies doch deshalb bedeutunglos, weil eine Phagozytose der inzwischen tierisch gewordenen Bazillen nicht mehr stattfindet; da von den Körperflüssigkeiten eine stärkere Bakterizidie nicht ausgeht, so ist das Tier tatsächlich für Milzbrand gänzlich wehrlos, seine Lebensundurchdringlichkeit aufgehoben. Technisch ist es bemerkenswert, daß es gelingt durch Behandlung von Leukozyten mit Milzbrandaggressin, das dann wieder entfernt wird, den Zellen ihre antibakterielle Kraft zum Teile und wahrscheinlich nur auf einige Zeit zu nehmen.

Eine überaus wichtige Frage ist die nach der primären Bildungsstätte der Aggressine, eine Frage, welche mit der weiteren nach dem Schicksale der einem Meerschweinchen intraperitoneal eingespritzten Kulturbazillen eng zusammenhängt. Das Tatsächliche zu ermitteln ist nicht allzuschwer. Sicher geht ein Teil, vielleicht der größte, dieser Bakterien in der Bauchhöhle während der ersten Stunden zugrunde, ein anderer entgeht der Vernichtung und läßt sich bei genauer Untersuchung des Tieres regelmäßig in der Milz, sehr gewöhnlich auch am Netze und im Knochenmark, oft in der Leber, bisweilen auch in allen Organen, nur nicht im strömenden Blute nachweisen. Das scheint namentlich von der angewendeten Bazillenmenge abzuhängen. Bei der Schnelligkeit, mit welcher korpuskuläre Elemente überhaupt aus der Peritonealhöhle anderswohin gelangen können, hat diese, jedenfalls zunächst nur als Verschleppung zu deutende Ausbreitung nichts Auffallendes an sich. Rätselhaft ist aber eine andere Erscheinung, die besonders Fischöder betont und die sich leicht bestätigen läßt. Man kann finden, daß von z. B. 10000 injizierten Bazillen 9500 nach einiger Zeit im Tiere nicht mehr aufzufinden sind, daß also der Organismus mindestens diese Zahl zu zerstören vermag. Es müßte also rein vom Zufalle abhängen, ob bei Anwendung von weniger als 9500 Bazillen noch eine Infektion erfolgt und doch tritt sie stets ein. Ein sehr be-

zeichnendes Beispiel, das übrigens vom Kaninchenmilzbrand entnommen ist, sei hier angeführt:

3 Kaninchen des gleichen Wurfes im Gewichte von ca. 1000 g, erhielten je 1 ccm verdünnte, sporenfreie Bouillonkultur mit je 1 843 200 Bazillen intravenös. Den Tieren wurde von Zeit zu Zeit durch Punktion der Jugularis Blut entnommen, so daß je 1 ccm des aus dem Gefäße ausfließenden Blutes direkt in verflüssigten Agar kam, der sofort zur Platte verarbeitet wurde. Nach 6, 27 und 47 Stunden wurde je ein Tier ohne Blutverlust getötet, die ganze Milz und entsprechend große Stücke der anderen Organe mit Zusatz von 5 ccm NaCl-Lösung durch ein feines Drahtnetz gepreßt und davon 1 ccm zur Platte verwendet.

	Bazillen in 1 ccm Blut nach Stunden:							
	0	3	6	9	23	27	32	47
Kaninchen a	4928	0	0	7	2144	5600	14 000	29 200
Kaninchen b	4944	0	0	1	648	—	—	—
Kaninchen c	3820	0	0	—	—	—	—	—

	Bazillen in je 1 ccm Organbrei von			
	Milz	Leber	Niere	Lunge
Kaninchen a	14 000	7300	18 000	7000
Kaninchen b	1 232	28	998	99
Kaninchen c	52	0	1	0

Man mag die Fehlerquellen derartiger Versuche noch so hoch in Anschlag bringen, es bleibt rätselhaft wie der gleiche Milzbrand, der in diesen Tieren in Hunderttausenden von Individuen abgetötet wurde, in derselben Kultur ein viertes Kaninchen, das nur 82 Bazillen erhalten hatte, am 4. Tage typisch töten konnte.

Jedenfalls werden die in die Organe gelangten Bazillen beim intraperitoneal infizierten Meerschweinchen nicht mehr abgetötet und nach kurzer Zeit kann man bereits eine Zunahme ihrer Zahl finden. Ebenso läßt sich feststellen, daß die, bei der mikroskopischen Untersuchung natürlich erst nur ganz spärlich zu sehenden Individuen sehr schnell aus ihrer gewöhnlichen Kulturform, die auch in den Organen noch Degenerationszeichen tragen kann, in die gekapselte des animalisierten Zustandes übergehen. Damit ist erwiesen, daß bei dieser Form der Milzbrandinfektion die Infektionsstelle nicht mit der der ersten Vermehrung zusammenfällt, was nicht ohne Bedeutung ist. Denn bei einer subkutanen Infektion trifft dies nicht zu und die Infektionsstelle ergibt auch die erste Vermehrung im Körper, obzwar der Eintritt von Bazillen in innere Organe auch hier nur kurze Zeit auf sich warten läßt. Ganz offenbar ist die Möglichkeit der primären Vermehrung an jene Stellen des Organismus gebunden, an denen eine volle Entfaltung der möglichen antibakteriellen Wirkungen Schwierigkeiten macht. Das strömende Blut, sowie die serösen Höhlen lassen erst ein sekundäres Wachstum zu. Warum die antibakteriellen Effekte in Organen und im

Unterhautgewebe gehemmt sind, ist sehr schwer zu sagen, jedenfalls ist noch nicht untersucht, ob daran der immerhin verzögerte Zufluß der Leukozyten Schuld ist, oder die Unmöglichkeit das richtige Mengenverhältnis zwischen Zellen und Säften herzustellen oder sonst ein Grund. Es ist auch nicht zu sagen, inwiefern die im Reagenzglase leicht festzustellende Aufhebung einer etwa vorhandenen Säftebakterizidie durch Organzellen eine Rolle spielt. Es bleibt nur übrig, die Tatsache der ersten Bazillenansiedlung und Vermehrung in den Organen festzustellen. Mit dieser ist aber stets auch die Animalisierung der Milzbrandbazillen verbunden.

Es wurde bereits erwähnt, daß diese an eine Einwirkung der Körpersäfte auf die Bazillen gebunden ist, welche von der etwaigen Bakteriolyse derselben unabhängig ist und welche ihnen sehr beständig anhaftet. Es bedarf sehr eingreifender Behandlungen, einer vollständigen Denaturierung eines Serums, ehe dasselbe seine Animilisierungskraft einbüßt. Wir können in dieser den feinsten Ausdruck der Beeinflussung eines Bazillus durch die Körpersäfte erblicken. Den gröbsten haben wir in der Bakteriolyse vor uns, einer direkten und schweren Einwirkung auf die Bazillensubstanz, welche zu einer Aufhebung aller Lebensfunktionen führt. Einen viel geringeren Grad stellt die Agglutination dar, welche die Vitalität im ganzen ungeschädigt läßt, aber doch gewisse Lebensäußerungen, z. B. die Beweglichkeit noch sichtlich vernichtet, wahrscheinlich auch die Vermehrung hemmt. Den feinsten Eindruck bringt die Animalisierung auf Bazillen hervor, die nicht mehr in irgendeiner wichtigen Funktion gestört, sondern nur zur Ausübung neuer Funktionen veranlaßt werden, für welche unter saprophytischen Verhältnissen die Veranlassung fehlt. Durch den Augenschein wird man dazu geführt, diese in der Anregung von Sekretionen zu suchen. Auf eine solche ist die Ausscheidung der mächtigen Kapsel zurückzuführen und ebenso auch die Abgabe der Aggressine, welche gelöst in die Körperflüssigkeit der infizierten Tiere übergehen. Ob dabei Kapselsubstanz und Aggressin identisch sind oder in einem genetischen Zusammenhange stehen oder ob beide zwar gleichzeitig, aber unabhängig voneinander gebildet und abgegeben werden, ist nicht zu sagen. In ihrer Wirkung auf Leukozyten stimmen beide insofern überein, als der gekapselte Bazillus an sich die eine, phagozytäre Tätigkeit der Zellen verhindert, das gelöste Aggressin die andere, die Abgabe keimfeindlicher Stoffe, beides geschieht dabei ohne direkte Vernichtung der Zellen. In bezug auf den Mechanismus der Sekretion ist die Annahme Eisenbergs wohl zu beachten, der ihn in einer Veränderung der Zusammensetzung der Bazillenaußenschicht (Ektoplasma) erblickt,

die somit der geänderten Funktion eine Veränderung der Bazillensubstanz zugrunde legt oder ihr folgen läßt.

Obwohl in der vorstehenden Darlegung die der weiteren Erklärung bedürftigen Punkte, deren eine sehr ansehnliche Zahl existiert, genügend hervorgehoben sind, ermöglicht sie es doch, eine zusammenhängende Schilderung der Milzbrandinfektion zu geben. Das Meerschweinchen — und nur auf dieses Tier beziehen sich die gewonnenen Resultate — besitzt nicht unbeträchtliche antibakterielle Eigenschaften gegenüber dem Infektionserreger, die stark genug wären, um unter Umständen die Bazillenansiedlung durch Bakterizidie zu verhindern. Diese wird im Tierkörper leicht an jenen Stellen ausgeübt, wo Säfte und Zellen gleichzeitig und in genügender Menge vorhanden sind oder zutreten können, wie dies im strömenden Blute und in den serösen Höhlen der Fall ist. Dort hat auch die Infektion, ob sie nun von Bazillen ausgeht, die aus einer Kultur oder aus einem infizierten Tiere stammen, keinen unmittelbaren Erfolg, wobei nur vorausgesetzt wird, daß die zur Infektion benutzten Bazillenmengen keine allzu großen sind. Die erfolgreiche Abwehr an diesen Orten ist daran zu erkennen, daß die Bazillen nicht nur zu keiner primären Ansiedlung gelangen, sondern daß sie auch in größerem Umfange vernichtet und daß die überlebenden zum Ausweichen in andere Körpergebiete gezwungen werden, wo so günstige Verhältnisse für die Entfaltung der antibakteriellen Schutzkräfte nicht bestehen. Erfolgt die Infektion an einer solchen Stelle des Tierkörpers, z. B. im subkutanen Zellengewebe, so fällt allerdings die Stelle der primären Vermehrung mit der der Infektion zusammen.

Dem Bazillenwachstum geht regelmäßig eine ganz eigenartige Umwandlung der Milzbranderreger voraus, welche von morphologischen und physiologischen Besonderheiten gekennzeichnet ist und als Animalisierung bezeichnet wird. In ihr hat man den Ausdruck jener im IV. Kapitel abgeleiteten Funktionsstörung zu erblicken, welche der Mikroorganismus während einer Infektion erfahren muß. Sie wird vorwiegend, wenn nicht ausschließlich durch die Körpersäfte bewirkt[1]) und stellt den niedrigsten Grad der uns bisher bekannten Einwirkung der Säfte auf Bazillen dar, deren gröbere Grade als Bakteriolyse und Agglutination erscheinen können. Physiologisch ausgedrückt bedeutet die Animalisierung wahrscheinlich eine erhöhte Sekretionstätigkeit, bei der die gelieferten Sekrete teilweise im engsten Zusammenhange mit dem Bazillus

[1]) Dies gilt für Milzbrandbazillen, aber durchaus nicht in gleicher Weise für andere Bakterien, z. B. Streptokokken, wo gewisse Stämme erst in einer Leukozytenserummischung zur Kapselbildung schreiten, andere außerhalb des Tieres bisher überhaupt nicht dazu zu bringen waren.

bleiben (Kapselbildung), teils leicht nach außen abgegeben werden; es soll aber ein näherer Zusammenhang beider weder angenommen, noch bestritten werden. Diese Sekrete tragen den Charakter von Aggressinen, und zwar bedingt das Kapselsekret die Aggressivität weiteren, das lösliche die engeren Sinnes. Vermöge der ersteren wird der Bazillus, Individuum für Individuum, der Wirkung eines Verteidigungsmittels des Organismus, der Phagozytose entzogen. Das gelöste Aggressin wirkt ebenfalls auf die Leukozyten, mindestens vorwiegend ein, nicht im Sinne einer Zerstörung derselben oder überhaupt einer tiefergehenden Beeinflussung, sondern nur im Sinne einer Art Lähmung der Abgabe der in ihnen enthaltenen bakteriziden Stoffe, die dann mit den Körpersäften zusammen extrazellulär tätig sind. Überall, wo sich der Bazillus in tierischer Form im Tierkörper entwickelt, kommt es zur Ausbildung dieses Aggressins, welche die Inaktivierung der antibakteriellen Schutzmittel zur nächsten Folge hat. Durch die reichliche Aufnahme von Aggressinen in die Körperflüssigkeiten werden sie schließlich auch an Orte transportiert werden, welche noch gar nicht von den Bazillen selbst invadiert sind, so daß die Wehrlosigkeit des Gesamtorganismus früher erreicht wird als die Gesamtinfektion.

Es erscheint übrigens möglich, daß das Milzbrandaggressin auch noch eine andere Wirkung und zwar eine negativ chemotaktische geringen Grades auf die Leukozyten ausübt. Man kann dies aus der Tatsache erschließen, daß der Zufluß von Zellen zu den Orten der primären Bazillenvermehrung ein überaus geringer ist. Tatsächlich ist ja das bei subkutaner Infektion gebildete Ödem so gut wie zellfrei, und daß in serösen Höhlen, wie auch im Blute[1]) sehr regelmäßig Hyperleukozytose beobachtet wird, erklärt sich sehr einfach aus der Tatsache, daß diese eben nur bei ganz außergewöhnlicher Versuchsanordnung zur primären Ansiedlungsstätte werden können.

Es ist selbstverständlich, daß ein Tier, in dessen Körper die durch die geschilderte Infektionsweise ermöglichte und dann kaum mehr gehemmte Vermehrung des Milzbrandbazillus eingesetzt hat, nicht auf die Dauer normal bleiben kann. Dennoch bemerkt man, wie bereits eingangs dieses Kapitels erwähnt wurde, in sehr vielen Fällen bei den Versuchstieren sehr spät oder überhaupt nichts von Krankheit, und wenn eine solche zu erkennen ist, so ist sie doch nicht charakteristisch in ihren Symptomen. Das deutet schon erfahrungsgemäß darauf hin,

---

[1]) Wenn auch zahlenmäßige Feststellungen nicht gemacht wurden, so fiel es doch bei der Untersuchung überaus zahlreicher Tiere auf, daß das Herzblut selbst des gestorbenen Tieres ganz entschieden und oft sehr stark hyperleukozytotisch ist.

daß der Milzbrandbazillus keine irgend erhebliche Giftwirkung ausübt. Wirklich hat bisher auch die genaueste Untersuchung nichts von einem Gifte oder einer Giftigkeit des Milzbrandes ergeben; weder in Kulturen aller Arten treten Toxine auf, noch üben tote Bazillen, selbst in der größten Menge, eine Endotoxinwirkung aus. Den Versuchen darüber kann man umsomehr Bedeutung beilegen, als sie von der Ansicht der Notwendigkeit der Existenz eines Giftes ausgingen. Die Ansicht, daß eine Infektion, die schließlich zur ärgsten Krankheit, zum Tode führt, mit Giftproduktion seitens des Erregers einhergehen müsse, ist ja weit verbreitet und trifft wirklich in vielen Fällen, aber nicht notwendig in allen zu. Es ist ganz verständlich, daß ein Tier, in dem ungezählte Bazillen in beständiger Vermehrung wuchern, schließlich sterben muß, weil damit notwendig eine hochgradige Störung der zum Leben gehörigen Funktionen eintreten muß, worüber nur auf schon früher Gesagtes verwiesen sei. Freilich ist es im gegebenen Falle recht schwer, zu sagen, welche Funktionsstörung des Makroorganismus zum Tode führt. Die alten Erklärungsversuche des Milzbrandtodes durch Nahrungs- oder Sauerstoffentziehung haben ähnliches im Auge. Wahrscheinlich handelt es sich nicht um die lebensbedrohende Herabsetzung einer einzigen, sondern vieler Funktionen. Bekanntlich verträgt der Organismus eine Einschränkung in dieser Hinsicht eine Zeitlang, so daß sie äußerlich nicht bemerkt zu werden braucht, bis schließlich ein mit dem Weiterleben nicht mehr vereinbarer Grad, dann oft ganz plötzlich eintritt. Die früher erwähnte Beobachtung, deren Bestätigung durch andere Untersuchungen noch notwendig ist, daß bei natürlich oder künstlich etwas resistenten Tieren die Milzbrandinfektion von Krankheit und Siechtum gefolgt sein kann, ließe sich dadurch erklären, daß eine sehr lange anhaltende Funktionsstörung, auch wenn sie keine hohen Grade erreicht, viel schwerer ertragen wird, als eine solche vorübergehender, selbst intensiver Art. Jedenfalls sei hier das Mißverhältnis zwischen der höchsten Infektiosität und der geringsten Toxizität des Milzbrandbazillus und der reinen Parasiten überhaupt hervorgehoben.

Die Infektiosität des Milzbrandbazillus ist ebenso wie die des für viele Tiere rein parasitischen Hühnercholerabazillus eine relativ beständige Eigenschaft. Es gibt eine große Anzahl von Eingriffen, durch welche man die Infektiosität von Bakterien herabmindern, nur wenige, durch die man sie erhöhen kann. Da die höhere oder geringere Infektiosität von der größeren oder geringeren Leichtigkeit abhängt, mit der die Schutzmittel des Makroorganismus überwunden werden können und diese wieder von der Aggressivität der Bakterien, so wird man als Abschwächung der Infektiosität im wesentlichen den mehr oder weniger

großen Verlust an Aggressivität bezeichnen können, den ein sonst infektiöser Bazillus durch veränderte Lebensweise oder durch künstliche Eingriffe erleidet. Gibt der aggressive Zustand sich wie bei Milzbrand durch morphologische Besonderheiten zu erkennen, so wird der Verlust desselben auch äußerlich merkbar sein.

Die natürlichste und dabei schonendste Art der Verminderung der Infektiosität ist die lange Zeit hindurch fortgesetzte Züchtung des Bazillus unter saprophytischen Verhältnissen, entweder auf den einfachen, gebräuchlichen Nährböden, oder auf besonders zusammengesetzten, z. B. solchen, die Zucker enthalten und für die Erhaltung der Infektiosität am ungünstigsten sein sollen, während sie die vegetative Vermehrung vielfach in sehr auffallender Weise begünstigen. Insbesondere die im nächsten Kapitel zu erwähnenden Halbparasiten sind dieser Art des Infektiositätsverlustes sehr ausgesetzt und bieten dadurch ein erhebliches Interesse. Weit weniger unterliegen die reinen Parasiten, und es ist jedenfalls nicht leicht, einem typischen Milzbrand- oder Hühnercholerabazillus durch andauernde Züchtung auf den gebräuchlichen Nährböden die Infektiosität so zu nehmen, wie man dies durch eingreifendere Mittel in kurzer Zeit erreichen kann. Es soll keineswegs geleugnet werden, daß dies gelingen kann, aber Verfasser verfügt sowohl über Milzbrand- als Hühnercholerastämme, welche seit Jahren fortgezüchtet von ihrer Infektiosität in erheblichem Maße nichts eingebüßt haben. Allerdings wirkt auch auf diese ein Zusatz von Stoffen, welche den Saprophytismus, kenntlich an der intensiven Entwicklung der Kulturen, stark begünstigen, sehr abschwächend. Dazu gehört außer dem Zusatz von Zuckerarten noch die anhaltende Durchlüftung, welche bereits Pasteur bei Hühnercholera angewendet hatte. Ein derartiger Verlust der Infektiosität beweist, daß die Infektion für den Bazillus nichts Lebensnotwendiges ist, was übrigens schon jeder gelungene Kulturversuch außerhalb des Tierkörpers auch zeigt, und daß die Eigenschaften, auf denen die Infektiosität beruht, ohne Schaden für die bloße Vitalität vermindert werden und verloren gehen können. Sie stellen daher nur unwesentliche Merkmale des Bazillus dar, die erst durch besondere Verhältnisse hervorgerufen, eine Zeitlang festgehalten, bei Andauer der besonderen Verhältnisse auch gesteigert werden können, ohne aber je zum wesentlichen Inhalte der Bazillenvitalität zu gehören: auch der infektiöseste Milzbrandbazillus muß zwar assimilieren und atmen, aber er muß nicht infizieren. Nur bei denjenigen Bakterien, welche nicht außerhalb des lebenden Tierkörpers gedeihen können — wenn es solche überhaupt gibt — könnte man untersuchen, ob Infektiosität ein wesentliches Merkmal geworden ist, sonst hat man sie mit allem Rechte nur

als eine besondere Lebensweise eines Bazillus aufzufassen und hat in den besonderen Eigenschaften, die er dabei annehmen kann, nur Anpassungen an diese Lebensweise zu erblicken; dabei bleibt zu erklären, wieso ein Bazillus aus seiner offenkundig natürlichen saprophytischen zur parasitischen Vegetation getrieben wird.

Faßt man aber die Infektiosität als Anpassung an die sonst als abnorm zu bezeichnende Lebensweise im fremden Organismus auf, so hat man an ihr zweierlei zu unterscheiden, die Anpassungsmöglichkeit und die infolge derselben bereits entwickelten Eigenschaften. Ein Beispiel wird dies klar machen. Sehr viele rein saprophytische Bakterien gelangen niemals spontan und auch in unseren Versuchen zur Infektion, und wenn es einmal durch künstliche Mittel gelingt, sie im lebenden Tierkörper zum Wachstum zu bringen, so geschieht dies eben nur einmal, ohne daß sie später von selbst zur Infektion kommen könnten. Auch gewisse Halbparasiten können anscheinend auf diesen Zustand reinsten Saprophytismus herabsinken, aber wenn erst einmal durch künstliche Mittel die Infektion gelungen ist, gelingt sie später fast immer leichter, bis schließlich der höchstmögliche Grad der Infektiosität für den betreffenden Bazillus erreicht wird. Wir haben also in diesem Falle zu unterscheiden zwischen Infektiosität der Potenz nach oder Infektionsfähigkeit und Infektiositä der Wirklichkeit nach oder dem infektionsfähigen Zustande eines Bazillus, seiner Infektionstüchtigkeit. Infektionsfähig ist z. B. ein Choleravibrio solange, als es überhaupt gelingt, ihn, wenn auch anfangs unter Zuhilfenahme künstlicher Mittel, zur selbständigen Vermehrung im lebenden Tiere zu bringen; einen bestimmten Grad der Infektiosität erreicht er nach etwa 5 Tierpassagen. Es wird noch später ausführlicher zu erwähnen sein, daß die Infektionstüchtigkeit bei den Halbparasiten den allergrößten Schwankungen unterliegt, während sie, wie gesagt, bei reinen Parasiten zwar ebenfalls, aber doch viel schwerer eintretenden Variationen ausgesetzt ist. Die Infektionsfähigkeit hingegen stellt eine Potenz vieler Bakterien dar, die sehr hartnäckig festgehalten wird, vielleicht dauernd erhalten bleibt. Wenigstens ist dem Verfasser bisher kein ursprünglich infektiöser Bazillus begegnet, der nicht, wenn auch nur mühsam, zur Infektionstüchtigkeit seiner Gruppe hätte gebracht werden können. Dieselbe messen wir nach der Leichtigkeit, mit welcher man am empfindlichen Tiere zur erfolgreichen Infektion gelangt und überdies nach der Art der Ausbreitung der Bazillen im Tierkörper. Sie zeigt ihre höchste Entwicklung von vornherein bei den reinen Parasiten, wo die geringste, in den Tierkörper eingeführte Bazillenmenge zu einer förmlichen Überschwemmung desselben durch ihr Wachstum führt. Die Verminderung der Infektionstüchtigkeit äußert sich bei ihnen darin,

daß man die zur Infektion nötige Bazillenmenge erhöhen muß, worauf dann wieder allgemeine Ausbreitung über den ganzen Organismus erfolgt und die frühere Infektionstüchtigkeit dann meist wieder sofort erlangt ist. Kleinere Dosen führen zu erfolgreichen Abwehrerscheinungen seitens des Versuchstieres.

Zu einer solchen Abschwächung der Infektionstüchtigkeit ist aber bei den reinen Parasiten in der Regel eine jener zahlreich erfundenen Methoden nötig, welche als Schädlichkeiten höheren oder geringeren Grades auf die Bakterien einwirken und eine Abschwächung der Gesamtvitalität veranlassen, die auch an anderen Anzeichen — spärlicheres Wachstum, Aufhören der Sporenbildung usw. — kenntlich ist. Es ist bekannt, daß der Verlust der Infektionstüchtigkeit auf diese Weise kein plötzlicher und sprunghafter, sondern ein allmählicher ist, zuerst bei Impfung relativ widerstandsfähiger Tiere, später erst bei der empfindlicher in Erscheinung tritt; ob schließlich außer der jeweiligen Infektionstüchtigkeit auch die Infektionsfähigkeit zerstört werden kann, ist eine Frage, die ohne eigens darauf gerichtete neue Versuche nicht wohl beantwortet werden kann.

Bei solchen Abschwächungen des Milzbrandbazillus wurde nun eine Erscheinung beobachtet, um deren Aufdeckung sich namentlich Preisz Verdienste erworben hat, und die darin besteht, daß ein nicht mehr, auch für Mäuse nicht mehr infektiöser Stamm, die Fähigkeit zur Animalisierung verloren hat, was an dem Ausbleiben der Kapselbildung unter den sonst für eine solche erforderlichen Umständen leicht zu erkennen ist. Gerade für Milzbrand läßt sich schon jetzt eine nicht unwichtige Überlegung anschließen. Vorausgesetzt, daß nicht abschwächende Einflüsse eingewirkt haben, ist jede Milzbrandkultur infektionsfähig, aber keine einzige ist infektionstüchtig bei halbwegs strenger Auslegung dieses Begriffes. Denn niemals vermag ja der Bazillus, so wie er in der Kultur wächst, zu infizieren, sondern erst nach seiner Umwandlung in den tierischen Zustand. Der Milzbrand ist daher in jedem seiner beiden Zustände infektionsfähig, aber nur in dem einen infektionstüchtig, woraus man sofort schließen kann, daß die Infektionstüchtigkeit an die Erlangung der Animalisierung gebunden ist. Daraus aber geht in der Folge der Schluß hervor, daß die als Potenz in einem Bazillus vorhandene Infektionsfähigkeit in nichts anderem besteht, als in der Fähigkeit, sich zu animalisieren; je schneller das erfolgt, um so größer ist die Infektiosität, und da, wie oben gezeigt wurde, alles dafür spricht, daß Animalisierung und Aggressivität aufs engste zusammenhängen, so bildet die Tatsache des Ausbleibens der Animalisierung bei fehlender Infektionstüchtigkeit hierfür den Beweis e contrario. Allerdings ist ein solcher

Nachweis mit aller Vollständigkeit bisher nur bei dem einen Milzbrandbazillus gelungen; für manche Mikroorganismen, gewisse Streptokokken, Pneumokokken, die Kapselbazillen hat man erst Anhaltspunkte dafür, daß sie sich dem Milzbrande analog verhalten könnten, ohne daß bisher ein genaueres Studium erfolgt wäre, bei Typhus und vielleicht auch Cholera verfügen wir über Anhaltspunkte dafür, daß sich der im Zustande der Infektion befindliche Mikroorganismus anders verhält, wie der in der Kultur gezüchtete, ohne deshalb den Milzbrandbazillus nachzuahmen, bei noch anderen Bakterien sind diese Verhältnisse gänzlich unbekannt. Bedenkt man aber, wie lange es gedauert hat, ehe die so auffallenden Zustandsänderungen des Milzbrandbazillus Beachtung fanden, so ist die Hoffnung nicht unberechtigt, daß man die aus allgemeinen Überlegungen geforderte Abweichung des infektionstüchtigen Zustandes eines Bazillus von seiner Kulturform ganz allgemein für jeden Bazillus auffinden wird. Dann wird sich auch der Satz bestätigen lassen, daß die Infektionsfähigkeit nichts anderes ist als das Vermögen, einen besonderen Zustand anzunehmen, der als aggressiver zur Abhaltung und Beseitigung der Schutzmittel des Makroorganismus geeignet ist.

Die Annahme des aggressiven Zustandes durch die Bazillen ist aber noch nicht in allen Fällen gleichbedeutend mit dem Zustandekommen der typischen Infektion. Denn auch bei natürlich und künstlich immunen Tieren kann ein z. B. subkutan eingeführter Milzbrandbazillus die tierische Form annehmen, ohne daß es deswegen schon zu einer Allgemeinverbreitung über den Körper kommen müßte, und durch Einimpfung tierischer Bazillen in entsprechender Dosis kann man immune Tiere nicht infizieren. Auch die Säfte natürlich immuner Tiere, sowie das Serum künstlich immuner, das selbst andere, empfängliche Lebewesen vor der Infektion zu schützen vermag, besitzt die animalisierende Kraft in vollem Grade. Man kann daher nicht ohne weiteres die Immunität gegen Milzbrand als eine antiblastische (Ascoli) deuten, in dem Sinne, daß der immune Organismus die Fähigkeit besitze, einfach die Animalisierung der Bazillen zu verhindern. Das trifft tatsächlich nicht zu; wohl aber werden gewisse Folgeerscheinungen der Animalisierung aufgehoben.

Wie oben erwähnt wurde, vermag das milzbrandfeindliche System, welches das Meerschweinchen in der Kombination seiner Leukozyten und seines Serums besitzt, nicht zu wirken, sobald man Exsudat milzbrandiger Tiere, also Aggressin zusetzt. Ein sehr milzbrandresistentes Tier, die Taube, verhält sich nun im bakteriziden Reagensglasversuche genau so, wie das Meerschweinchen, d. h. es verfügt in seinen Säften über keine keimtötenden Fähigkeiten, die aber auftreten, sobald man Leukozyten zusetzt. Gegen diese Kombination aber ist ein Zusatz von

Milzbrandaggressin, welcher die Bakterizidie einer entsprechenden Zell-Serummischung des Meerschweinchens vollständig aufhebt, so gut wie ohne Wirkung, und erst durch sehr viel größere Mengen Aggressins läßt sich auch bei der Taube eine Beeinflussung der Keimvernichtung feststellen.

Obwohl diese wichtige Erscheinung bisher nur bei einem der natürlich immunen Tiere festgestellt ist, macht sie doch die Grundzüge der natürlichen Immunität verständlich. Von einem empfänglichen Lebewesen unterscheidet sich das resistente wesentlich nur durch seine Unempfindlichkeit gegen die Aggressivität des Milzbrandbazillus. Es besitzt keine stärkeren antibakteriellen Kräfte, weder in seinen Säften, noch in seinen Leukozyten, es vermag auch die Animalisierung der Bazillen nicht zu verhindern, von einer antitoxischen Fähigkeit seines Organismus kann ebenfalls keine Rede sein. Die Verteidigung gegen die drohende Infektion kann mit keinen anderen als den schon von vornherein im Körper vorgebildeten Mitteln geleistet werden; aber diese reichen hin, da der Bazillus nicht die Kraft hat, sie mit seinen Aggressinen zu lähmen. Man kann daher die natürliche Taubenimmunität nur als eine solche bezeichnen, die sich gegen die Aggressivität des Milzbrandbazillus, und zwar gegen die engeren Sinnes richtet. Insofern ist diese antiaggressive Immunität eine antiinfektiöse, als sie nicht direkt die Vernichtung der Bazillen zustande bringt, sondern nur verhindert, daß sie gewisse, für die Vermehrung der Bazillen im Tierkörper wichtige Eigenschaften zur Geltung kommen lassen. Wie dies erfolgt, läßt sich augenblicklich nicht sagen. Zu denken wäre entweder, daß der immune Organismus eine besondere, antiaggressive Fähigkeit besitze, oder einfacher so, daß die antibakteriellen Wirkungen desselben so stark seien, daß sie durch die für die Meerschweinschenbakterizidie ausreichenden Aggressine nicht überwunden werden können.

X. Die Halbparasiten.

Nach dem im vorigen Kapitel ausführlich wiedergegebenen Infektionsverlaufe bei einem reinen Parasiten und dessen Erklärung, kann diejenige der Halbparasiteninfektion kürzer behandelt werden, da es sich vielfach um eine Anwendung schon bekannter Grundsätze handelt. Denn obzwar bisher kein Mikroorganismus so eingehend wie der Milzbrandbazillus untersucht wurde, läßt sich doch bereits ungefähr sagen, was von dem daselbst als für die Infektion wesentlich Erkannten, auch sonst zu gelten hat.

Zu den Halbparasiten sind die Mehrzahl der von Menschenkrankheiten stammenden Seuchenerreger für den Tierversuch zu rechnen, aber auch sehr viele Bakterien, von denen eine spontane Infektion

weder bei Mensch noch Tier beobachtet wurde, erweisen sich im Tierversuche als hierher gehörig. Für diesen ist ihre beschränkte Infektiosität charakteristisch, die sich dadurch zu erkennen gibt, daß sie erst in einer Vielzahl von Individuen und auch dann noch meist nur bei bestimmten Impfarten zur erfolgreichen Ansiedelung in einem geeigneten Tiere gelangen. Besondere Berücksichtigung verdient die große Zahl jener Bakterien, deren Infektiosität sich erst durch den intraperitonealen Meerschweinchenversuch feststellen läßt, und als deren Vertreter der Choleravibrio und der Typhusbazillus gelten können. Ganz ähnlich wie bei Milzbrand ist daher diese in erster Reihe zu erklären.

Von seinem natürlichen Fundorte aus, z. B. dem Darme eines erkrankten Menschen vermag jeder Choleravibrio mit einer bestimmten, oft ziemlich hohen Kulturdosis Meerschweinchen zu infizieren. Nehmen wir, um ein Beispiel zu haben, an, es betrage diese 0,1 Öse einer Agarkultur. Untersucht man zuerst, was bei Anwendung des Mehrfachen dieser Bazillenmenge geschieht, so sieht man, wie sich nach Injektion von etwa einer ganzen Öse die Vibrionen fast augenblicklich vermehren; mindestens nimmt ihre Zahl auch in den ersten Stunden nicht merklich ab, von den später zu erwähnenden Degenerationserscheinungen sieht man wenig oder gar nichts, und bald kann man über das ungehemmte Wachstum nicht im Zweifel sein. Es sieht ganz so aus, als ob die Vibrionen überhaupt keinen Widerstand finden, sich des Tierkörpers lediglich als eines Nährbodens bedienen würden. An der bei der Infektion entstandenen Generation kann man stets eine morphologische Veränderung insofern wahrnehmen, als die Bazillen etwas dicker wie normal aussehen, doch ist der Unterschied nicht sehr auffallend, und andere Eigentümlichkeiten, wie Neigung zur Bildung kleiner Häufchen oder von spirochätenartigen Formen sind nicht konstant. Von Seite des Tierkörpers sieht man ebenfalls keine Reaktion: die in der normalen Bauchhöhle vorhandenen Leukozyten nehmen an Zahl nicht zu, eher ab, nur Flüssigkeit tritt reichlich in die Bauchöhle über und bildet ein Exsudat, das ganz von Bazillen erfüllt ist. Dabei merkt man dem Versuchstiere sehr früh schon die Infektion an den Zeichen von Krankheit an, die sehr leicht wahrzunehmen, aber nicht charakteristisch sind, insofern, als die Cholerainfektion genau die gleichen Symptome macht, wie die mit Typhusbazillen oder Staphylokokken. Die Tiere werden still, ihr Haar sträubt sich, der Bauch ist aufgetrieben, gespannt, sehr schmerzhaft, bald sinkt die Körpertemperatur um mehrere Grade, es tritt höchste Hinfälligkeit und bald der Tod ein.

Würde man nach diesem anscheinend durch den Organismus gar nicht beeinflußten Infektionsverlaufe allein schließen wollen, so müßte

man dem Choleravibrio die allergrößte Infektiosität zuschreiben, wozu allerdings die später anzuführende, sehr beschränkte Ausbreitung über den Tierkörper nicht recht passen würde. Aber ganz anders wird das Bild, sobald man mit 0,05 Öse infiziert, was ja immerhin noch die Injektion einer der Individuenzahl nach riesigen Bazillenmenge bedeutet. Sehr bald nach der Einspritzung bemerkt man an den Vibrionen die bekannten Erscheinungen, welche die Vibriolyse einleiten und begleiten, und dadurch zu einer bedeutenden Verminderung derselben führen, welche oft schon im normalen Tiere bei Wahl der entsprechenden Dosis bewirkt, daß nach einer Stunde die Bauchhöhle mikroskopisch steril ist. In anderen Fällen findet zwar ebenfalls Vibriolyse großen Umfanges statt, die aber doch nicht zur Beseitigung aller Vibrionen hinreicht, die sich in langsam abnehmender oder annähernd konstanter oder selbst in etwas zunehmender Zahl eine Zeitlang halten, bis ein neues Ereignis alle Aufmerksamkeit in Anspruch nimmt. Dieses ist der Übertritt von Leukozyten, weitaus überwiegend polynukleärer, welche in immer zunehmender Zahl erscheinen, bis schließlich das vorhandene Exsudat einen eitrigen Charakter erhält. Mit dem Auftreten derselben nehmen die noch vorhandenen Vibrionen weiter ab, bei reichlicher Phagozytose, welche sowohl noch normale Vibrionen, als bereits degenerierte Granula betrifft. Krankheit kann unter solchen Umständen sehr deutlich bemerkbar, aber nur vorübergehend sein. Trifft man gerade noch die infizierende Dosis, also in unserem Beispiel 0,1 Öse Kultur, so sieht man im Anfange in der Regel starke Verminderung der Vibrionen durch Bakteriolyse, später tritt Vermehrung der übrig gebliebenen ein, die bei Zuströmen der Leukozyten erst nur langsam, dann rasch erfolgt, womit dann der Zellzufluß mehr weniger vollständig sistiert wird. Es ist hier nicht nötig, auf diese, seit Pfeiffers klassischen Untersuchungen allgemein bekannten Verhältnisse näher einzugehen, ebensowenig auf die Tatsache, daß man es durch Variation der Infektionsdosis in der Hand hat, alle verschiedenen Stadien des Infektionsverlaufes jederzeit willkürlich zu erzeugen.

Auf den ersten Blick finden wir eine Übereinstimmung mit dem Verhalten der intraperitonealen Milzbrandinfektion: es kann zu einer Sterilisierung der Infektionsstelle kommen. Während diese aber bei Milzbrand stets nur vorübergehend ist, bleibt sie bei den Halbparasiten definitiv oder wird es, wenn sie von Anfang an nicht vollständig war, was ein sehr gewöhnliches Ereignis ist. Denn man findet überaus häufig, daß sich Vibrionen am Netz und Peritoneum parietale noch mikroskopisch und kulturell nachweisen lassen, wenn das Exsudat bereits steril ist. Das ist ein weiterer Punkt der Übereinstimmung mit

den Verhältnissen der intraperitonealen Milzbrandinfektion, nur daß hier nicht wie dort von den überlebenden Bazillen eine sozusagen zweite und dann allgemein werdende Infektion ausgelöst wird.[1]) Mit anderen Worten, es gibt während der Halbparasiteninfektion ein Stadium, welches dem ersten Stadium der parasitischen ganz vollkommen entspricht und welches man als das des Sieges der Körperschutzmittel über die eingeführten Bakterien bezeichnen kann. Denn Gleichartigkeit des Erfolges läßt, wenn auch nicht auf Identität, so doch auf gleichartige Wirkung der bedingenden Kräfte schließen und wir haben daher bei jeder Infektion ein Stadium des Überwiegens der Schutzkräfte vor uns, das allerdings nur bei den Halbparasiten zu einem dauernden wird.

Vermutlich tritt ein solches bei jeder natürlichen, spontan entstehenden Infektion auf, bei der wir als Ursache in der Regel das Eindringen sehr weniger Keime annehmen dürfen. Im Experimente haben wir es sowohl bei Parasiten, wie bei Halbparasiten in der Hand, dasselbe zum Verschwinden zu bringen oder es mindestens ganz unmerklich werden zu lassen. Ein Mittel dazu ist die Einführung großer Mengen des Infektionserregers, worauf dann, wie eingangs des Kapitels erwähnt wurde, nichts von einem Effekte der Schutzkräfte zu sehen ist. Auch bei Milzbrand kann man dies ohne weiteres durch Einspritzung größerer Mengen von Tierbazillen erreichen, schwieriger mit Kulturbazillen, bei denen immer Degenerationserscheinungen auftreten, während allerdings bei Anwendung ganz massiver Dosen die Animalisierung in der Bauchhöhle selbst in kurzer Zeit eintreten kann. In solchen Fällen handelt es sich aber nicht allein um das Versagen der im Peritoneum vorhandenen Säftebakterizidie, sondern auch um die Verhinderung der ergänzenden Leukozytenwirkung. Denn es ist eines der besten Kennzeichen der Schwere einer intraperitonealen Infektion, daß diese mit einer Leukozytenarmut der Bauchhöhle einhergeht. Schon bei Besprechung der Parasiteninfektionen konnten wir darauf hinweisen, daß Säfte und Zellschutzwirkungen, weit entfernt davon gegenseitig unabhängig, geschweige denn etwa gegensätzlich zu sein, sich vielmehr in jedem Falle zu ergänzen suchen. Es ist in jedem Falle einer Infektion berechtigt, von einer doppelten Verteidigungsphalanx des Organismus zu sprechen: die erste wird von den Säften gebildet, die überall an Ort und Stelle, wenn auch nicht überall gleich wirkungsfähig, zuerst antibakteriell tätig sind, wo sie können. Ihre Tätigkeit wird in wirkungsvoller Weise gefördert, ergänzt, oft erst ermöglicht durch das Hinzu-

---

[1]) Mindestens in der Regel nicht; es gibt gewisse Bakterien, die sich zunächst wie Halbparasiten verhalten, bei denen aber von überlebenden Keimen noch nach Tagen Infektion ausgehen kann, z. B. gewisse Stämme des Schweinepestbazillus.

treten der Zellen, das je nach den Umständen, welche hauptsächlich durch den Ort im Tierkörper und die besonderen Eigenschaften des Mikroorganismus bestimmt werden, früher oder später, reichlicher oder sparsamer erfolgt. Bei der Halbparasiteninfektion mit Bazillenmengen, die nahe der infizierenden Dosis liegen, macht es keine Schwierigkeit, sich durch unmittelbare Beobachtung zu überzeugen, daß die Säfte schon versagt haben und daß die Rettung des Tieres dann nur mit dem Auftreten der Leukozyten zusammenhängen kann. Wie die Zellen dann wirken, ist in verschiedener Weise denkbar; Phagozytose und Bakterizidie, sei es in Kombination mit den Säften, sei es ohne eine solche, sind denkbar, und der Versuch lehrt, daß ihre Schutzwirkung eine sehr bedeutende sein muß.

Am bekanntesten ist die Steigerung der Infektionsresistenz, welche man durch Ansammlung von Leukozyten in der Bauchhöhle gegen Halbparasiten ganz regelmäßig erzielen kann, und die es bewirkt, daß die sicher infizierende Bazillendosis eine Steigerung um das Zehnfache erfahren kann. Daß in einem solchen Versuch wirklich nur die Leukozyten der entscheidende Faktor sind, nicht etwa sonstige beim Entstehen der Hyperleukozytose gleichzeitig eintretende Veränderungen, geht daraus hervor, daß man im Prinzip das gleiche Resultat erhält, wenn man einem normalen Tiere die Leukozyten eines zweiten injiziert und sofort die Infektion nachfolgen läßt. Noch durchsichtiger sind Versuche, wie Weil sie anstellte, und bei denen man die primäre Säftebakteriolyse durch Anwendung der sogen. komplementbindenden Mittel beseitigt; dadurch wird die zur Infektion erforderliche Bazillenmenge sehr bedeutend herabgesetzt, die Infektion also sehr erleichtert. Bei einem hyperleukozytotischen Tiere aber merkt man eine besondere Wirkung der Komplementbindung nicht. Noch überzeugender werden solche Versuche unter gleichzeitiger Anwendung bakteriolytischen Immunserums.

Die Erklärung ist unter Zuhilfenahme des bereits im vorigen Kapitel Gesagten nicht schwer zu geben. Die intraperitoneal injizierten Bazillen geraten sofort unter die Einwirkung der Säftebakteriolyse, die sich gegen sehr viele Halbparasiten in stärkster Weise äußert und auch im Reagenzglasversuch, der nur mit dem Serum angestellt wird, in klarster Weiser hervortritt. Eine Unzahl von Bakterien fallen zum Opfer, wenn auch schwerlich jemals im normalen Tiere alle. Aber die wenigen, die am Netze z. B. der schnellen Bakteriolyse entgehen, werden unschädlich gemacht, da die Injektion einen sehr starken Reiz für den Eintritt der Leukozyten darstellt, sobald die Zellen erscheinen. Man könnte wohl sagen, daß die übrigbleibenden Bazillen einfach eine unterinfektiöse Dosis darstellen, darf aber dabei nicht vergessen, daß die bak-

teriolytischen Fähigkeiten nichts Unerschöpfliches sind und vorher bereits zum Teil aufgebraucht wurden, so daß die Leukozyten immer das Ihre tun müssen. Energischer wird ihre Hilfe in Anspruch genommen werden, sobald die injizierte Bazillenmenge so groß ist, daß die Säfte zu ihrer alleinigen Beseitigung nicht mehr ausreichen. Dann lehrt die direkte Beobachtung, wie die reichlich überlebenden Bazillen erst mit der zunehmenden Leukozytose ihre oft schon begonnene Vermehrung einstellen und langsamer, als es im Anfang der Fall war, sich vermindern.

Ein wesentlicher Unterschied gegen den sonst im Prinzip übereinstimmenden Verlauf der intraperitonealen Parasiteninfektion bietet aber die mit Halbparasiten insofern, als sich ihr Schicksal in der größten Mehrzahl der Fälle unweigerlich in der Bauchhöhle entscheidet. Niemals geht von den Choleravibrionen oder Typhusbazillen, die am Netze oder in die Milz eingeschleppt, der unmittelbaren Säftebakteriolyse entrückt sind, eine sozusagen zweite Infektion wie bei Milzbrand aus. Wir haben gesehen, daß dies bei den Parasiten nur durch die Aggressivität ermöglicht wurde, die als solche weiteren Sinnes die Phagozytose unmöglich machte, als solche engeren Sinnes die aktive Bekämpfung der antibakteriellen Serum-Leukozytenwirkung zur Folge hatte. Wir werden sofort schließen müssen, daß den Halbparasiten eine derart ausgebildete Aggressivität nicht als Regel zukommt.

Wie sie aber zur Infektion gelangen, darüber belehrt der Verlauf einer sehr schweren Infektion. Er zeigt, daß bei einer solchen die Bakteriolyse der Säfte nur wenig, manchmal überhaupt nicht hervortritt, und der Reagenzglasversuch lehrt in Übereinstimmung damit sofort, daß wirklich bei einer allzugroßen Bazilleneinsaat die Bakteriolyse auf ein Minimum reduziert wird, und zeigt durch weitere, allgemein bekannte Versuche, daß das durch einen raschen Verbrauch der zur Bakteriolyse notwendigen Serumstoffe seine Erklärung findet. Denn die Bazillensubstanz in gelöster oder ungelöster Form hat in hohem Grade das Vermögen, die bakteriolytische Fähigkeit eines Serums unwirksam zu machen, wodurch natürlich eine weitere Bazillentötung in wirksamster Art verhindert wird. Es ist daher die erste Verteidigungsphalanx des Körpers lahmgelegt, mit der Folge der sofortigen Bazillenvermehrung, welche dazu führen muß, daß die etwa erscheinenden Leukozyten sich einer sehr großen, in frischer Entwicklung begriffenen Zahl von Bakterien gegenüber befinden würde. Diese Bazillen nehmen nun ihren von der Theorie geforderten, tierischen Zustand an, soweit ihnen das möglich ist. Da wir früher gesehen haben, daß dieser jedenfalls sehr eng mit der Aggressivität zusammenhängt, und bereits jetzt schon Ursache haben, diese nicht sehr hoch zu erwarten, so werden wir von

vornherein nicht auf so großartige Umwandlungen, wie bei der Animalisierung des Milzbrandbazillus gefaßt sein. Bisher ist nur der Typhusbazillus in dieser Hinsicht etwas genauer, wenn auch noch weit nicht erschöpfend untersucht; man findet bei ihm morphologische Veränderungen im Sinne eines Dickerwerdens, die auch dem Choleravibrio nicht fehlen, zu einer in einfacher Weise darstellbaren Kapselbildung kommt es nicht, und Verfasser hat nur bisher beim Metschnikoffschen Vibrio unter allen Halbparasiten Andeutungen einer solchen finden können. Die physiologischen Zustandsänderungen bestehen nicht wie beim Milzbrand in einer Resistenz gegen Phagozytose, sondern umgekehrt in einer solchen gegen die Säftebakteriolyse, die besonders bei Versuchen mit Immunserum wahrnehmbar ist. Einer Mischung von Serum und Leukozyten erliegen aber auch diese Bazillen stets. Soweit also bis jetzt bekannt, sind die Halbparasiten in keiner Weise dazu ausgerüstet, der zweiten Verteidigungsphalanx des Organismus, den Zellen, Widerstand zu leisten, wie dies beim Milzbrand in so ausgezeichneter Weise der Fall ist, und man wird schwerlich fehl gehen, wenn man hierauf die wesentlich geringere Infektiosität derselben zurückführt. Daher kommt dann die Resistenzsteigerung nach künstlicher Ansammlung oder Zuführung von Leukozyten, und der Schutz, den eine solche vor der Infektion dann gewährt, wenn die erste Phalanx der Säftebakterizidie durch Komplementbindung u. dgl. beseitigt wird.

Wir sind trotz der noch sehr unvollkommenen Studien auf diesem Gebiete bereits in der Lage, drei verschiedene Infektionstypen sicher annehmen zu können: 1. Die Säfte wirken nicht oder nur schwach — nur hemmend —, die Leukozyten-Säftekombination ist zwar stark antibakteriell, kann aber durch die Bazillenaggressivität ganz überwunden werden; der Milzbrandbazillus gehört zu diesem Typus. 2. Die Säfte wirken schwach und unvollkommen, die antibakterielle Wirkung der Säfte-Zellkombination ist sehr stark und wird durch die Aggressivität nur unvollkommen beseitigt; hierher sind gewisse Halbparasiten, wie viele Strepto- und Staphylokokken, manche Vibrionen (el Tor) usw. zu rechnen, die bei gelingender Aggressivitätssteigerung leicht sich zum Range von reinen Parasiten, wenn auch meist nur vorübergehend, aufschwingen können. 3. Sowohl die Säfte als die Zellen sind stark antibakteriell, und die ersteren sind in vielen Fällen an sich schon geeignet, die Infektion abzuwehren; zu diesem Typus gehören die meisten Angehörigen der Typhus- und Vibrionengruppe, bei denen auch die Animalisierung nur gegen die Säfte einen gewissen Schutz verleiht, während die Zellen, sobald sie nur einmal vorhanden sind, kaum überwunden werden können. Es fällt nicht schwer, sich von der Labilität der Halbparasiten

den Zellen gegenüber zu überzeugen, wenn man versucht, bei Tieren, welche 24 Stunden vorher eine intraperitoneale Injektion von Bouillon erhalten haben, Infektion zu erzielen; man muß die Bazillendosis sehr stark steigern und wird in vielen Fällen zwar den Tod der Versuchstiere, nicht aber eine ungehemmte Vermehrung der Bazillen herbeiführen.

Soll daher bei den durch den Choleravibrio repräsentierten Halbparasiten die intraperitoneale Infektion wirklich ungestört verlaufen, so muß der Leukozytenwirkung vorgebeugt sein. Da die Verhältnisse ganz anders wie bei Milzbrand liegen, wo die Vermehrung trotz der Anwesenheit zahlreicher Zellen, infolge deren Lähmung ohne wesentliche Hemmung im zweiten Infektionsstadium möglich ist, so kann nur eine Abhaltung der Leukozyten vom Infektionsorte Erfolg haben, und tatsächlich lehrt die Beobachtung jeder schwereren Infektion, daß dieser Modus zur Anwendung gelangt. Die einmal erfolgte Überwindung der Säfte und die dadurch ermöglichte primäre Vermehrung in der Bauchhöhle muß also auch das Moment mit sich bringen, welches den Leukozytenzufluß in die Peritonealhöhle hemmt. Wir werden in der Verhinderung des Erscheinens von Zellen am Orte der Infektion ein sehr wesentliches Merkmal der Halbparasitenaggressivität erblicken müssen. Alle jene Umstände, welche eine Vermehrung der Bazillen vor dem Erscheinen der Zellen fördern können, werden natürlich die Abscheidung von Aggressin, auf welches wir auch hier die Entfaltung der Aggressivität engeren Sinnes zurückführen müssen, und damit die Infektion erleichtern. In dieser Weise wirkt am einfachsten die Injektion einer großen Menge lebender Bazillen; durch eine solche, welche, wie bereits oben erwähnt, die Säftebakteriolyse illusorisch macht, kommt es, noch ehe Leukozyten zuströmen können, zur Vermehrung, die, wie aus den allerdings dürftigen morphologischen Kennzeichen bei Typhusbazillen und Choleravibrionen zu erkennen ist, mit Animalisierung und damit Aggressinbildung einhergeht. Das gebildete Aggressin seinerseits hemmt den Leukozytenzufluß und sichert so das weitere Wachstum. Statt große Mengen lebender Bazillen zu nehmen, kann man einen analogen Effektauch erreichen, wenn man mit relativ wenigen lebenden Bazillen größere Mengen abgetöteter gleichzeitig injiziert; denn auch diese besitzen die Fähigkeit der Aufhebung der Bakteriolyse, auf welche alles ankommt, und ähnlich wirken Bazillenextrakte und überhaupt alle Mittel, welche die Säfte ausschalten.

Wie bei Milzbrand, lassen sich auch bei Halbparasiten die Aggressine mit dem Exsudate von Tieren, die an schwerster Infektion gestorben sind, isoliert gewinnen, und ihre Wirkung bei gleichzeitiger Bazilleninjektion besteht ganz vorwiegend in der Abhaltung der Leukozyten aus der Bauchhöhle. So ist man imstande, schon mit Bazillen-

mengen, die an sich noch nicht infizieren würden, eine erfolgreiche Infektion durchzuführen. Zum Unterschiede von jenen Mitteln, welche durch Bindung und Beseitigung der bakteriziden Säftewirkungen in der oben angegebenen Weise die Infektion erleichtern, kann man den Umstand benutzen, daß die Bakteriolyse durch Aggressin nicht oder in weit geringerem Maße beeinflußt wird. Es muß aber bemerkt werden, daß eine vollständige Trennung der rein aggressiven von der antibakteriolytischen Wirkung der Exsudate nicht leicht ist, da sie stets mehr oder weniger gelöste Bakterienbestandteile von ihrer Herkunft her enthalten müssen. Aus diesem Grunde lassen sich auch Reagenzglasversuche nicht so leicht ausführen, ganz abgesehen davon, daß dieselben durch den auffälligen Umstand der Nichtübereinstimmung der bakteriziden Wirkung des Serums und der normalen Flüssigkeit eines Exsudates, das man durch Injektion steriler Bouillon erhält, erschwert werden. Zur Erklärung seien Reagenzglasversuche mit dem Metschnikoffschen Vibrio angeführt.

A. Ein Meerschweinchen wird nach einer voraugegangenen Injektion von 20 ccm steriler Bouillon verblutet und liefert außer Serum auch viel Exsudat, welches durch Zentrifugieren in Leukozyten und Exsudatflüssigkeit zerlegt wird; die Zellen werden gewaschen und in 14 Teile geteilt. Ein anderes Meerschweinchen wird mit einer Bouillonkultur des Metschnikoffschen Vibrio infiziert, stirbt nach neun Stunden mit dem Befunde der schwersten Infektion und liefert zirka 9 ccm eines sehr vibrionenreichen, fast zellfreien Exudates. Aus diesem werden die Bazillen durch Zentrifugieren isoliert, in 0,25 ccm NaCl-Lösung auf 65° erhitzt, und mit 1 ccm Normalserum eine Stunde bei 37° belassen. Nachher werden die Bazillen abzentrifugiert und die obenstehende Flüssigkeit gleichzeitig mit dem Exsudate des infizierten Tieres eine halbe Stunde auf 56° erwärmt; beide Flüssigkeiten erweisen sich danach als steril. In jede der Versuchsproben erfolgt eine Einsaat von 13000 Vibrionen aus dem Exsudate des infizierten Tieres; nach vierstündigem Aufenthalt bei 37° wird die Keimzahl der Proben bestimmt.

	Meerschweinchenserum aktiv	Meerschweinchenexsudat aktiv
1. 0,5 ccm	105	ca. 10 000
2. Leukozyten + 0,5 ccm	62	ca. 10 000
3. 0,05 ccm infiziertes Exsudat + 0,45 ccm	30 000	unzählbar
4. Wie Nr. 3 mit Leukozyten	1 440	unzählbar
5. 0,05 ccm normales Exsudat + 0,45 ccm	1 664	unzählbar
6. Wie Nr. 5 mit Leukozyten	1 224	unzählbar
7. 0,05 ccm behandeltes Serum + 0,45 ccm	unzählbar	unzählbar
8. Wie Nr. 7 mit Leukozyten	40 000	unzählbar
9. 0,15 ccm infiziertes Exsudat + 0,35 ccm	57 000	unzählbar
10. Wie Nr. 9 mit Leukozyten	11 300	unzählbar
11. 0,15 ccm normales Exsudat + 0,35 ccm	22 000	unzählbar
12. Wie Nr. 11 mit Leukozyten	1 832	unzählbar
13. 0,15 behandeltes Serum + 0,35 ccm . .	unzählbar	unzählbar
14. Wie Nr. 13 mit Leukozyten	unzählbar	unzählbar

B. Der Versuch ist ganz ähnlich dem vorigen angestellt. Die Einsaat beträgt 14 000 Bazillen aus dem Peritoneum des infizierten Tieres.

	Meerschweinchen-serum aktiv	Meerschweinchen-exsudat aktiv
1. 0,5 cm	31	30 000
2. Leukozyten + 0,5 ccm	0	39 000
3. 0,05 ccm infiziertes Exsudat + 0,45 ccm	12 000	unzählbar
4. Wie Nr. 3 mit Leukozyten	8	unzählbar
5. 0,05 ccm normales Exsudat + 0,45 ccm	352	unzählbar
6. Wie Nr. 5 mit Leukozyten	0	unzählbar
7. 0,15 ccm infiziertes Exsudat + 0,35 ccm	20 000	unzählbar
8. Wie Nr. 7 mit Leukozyten	103	unzählbar
9. 0,15 ccm normales Exsudat + 0,35 ccm	9 500	unzählbar
10. Wie Nr. 9 mit Leukozyten	16	unzählbar

C. Auch in diesem Versuche werden die Exsudate eines mit Vibrio Metschnikoff und mit steriler Bouillon intraperitoneal injizierten Tieres verwendet; aus ersterem werden die Vibrionen durch Zentrifugieren isoliert, und in drei Teilen, welche 0,5, 2 und 4 ccm des ursprünglichen Exsudates entsprechen, gewaschen und hierauf in wenig (0,15 ccm) NaCl-Lösung eine Stunde auf 60° erhitzt. Sie wirken sodann in folgender Weise auf Serum und Exsudatflüssigkeit des Normaltieres ein:

a) Vibrionen aus 0,5 ccm Exsudat + 1 ccm Meerschweinchenserum.
b) Vibrionen aus 2 ccm Exsudat + 1 ccm Meerschweinchenserum.
c) Vibrionen aus 4 ccm Exsudat + 4 ccm normale Exsudatflüssigkeit.

Nach halbstündigem Aufenthalte bei 37° werden die Vibrionen wieder abzentrifugiert, und die Flüssigkeiten werden ohne vorhergehende Erhitzung verwendet. Nur das ebenfalls verwendete Exsudat des ip. infizierten Tieres ist eine halbe Stunde auf 56° erhitzt und danach steril. Die Einsaat in jede Probe betrug 11 700 Bazillen aus dem Exsudat des infizierten Tieres.

1. 0,5 ccm Normalserum	122
2. 0,5 ccm Normalserum + Leukozyten	5
3. 0,5 ccm Serum a	unzählbar
4. 0,5 ccm Serum a + Leukozyten	31 000
5. 0,5 ccm Serum b	unzählbar
6. 0,5 ccm Serum b + Leukozyten	400 000
7. 0,45 ccm Normalserum + 0,025 ccm infiziertes Exsudat, 56° . .	35 000
8. Wie Nr. 7 mit Leukozyten	36
9. 0,45 ccm Normalserum + 0,025 ccm behandeltes Exsudat . . .	26 000
10. Wie Nr. 9 mit Leukozyten	31
11. 0,4 ccm Normalserum + 0,1 ccm infiziertes Exsudat, 56° . . .	320 000
12. Wie Nr. 11 mit Leukozyten	19 500
13. 0,4 ccm Normalserum + 0,1 ccm behandeltes Exsudat	unzählbar
14. Wie Nr. 13 mit Leukozyten	16 400
15. 0,5 ccm Normalserum $^1/_2$ Stunde 56°	unzählbar
16. Wie Nr. 15 mit Leukozyten	unzählbar

Die Anführung dieser Gruppe von Versuchen ist nicht deshalb erfolgt, um aus ihnen Besonderheiten der Schutzmittel bei der Halbparasiteninfektion abzuleiten; sie sollen vielmehr nur darauf hinweisen, wie ganz unvollkommen unsere Kenntnisse sind. Nur die Bakteriolyse der Säfte ist so eingehend studiert, daß man von einem gewissen Abschluß reden kann, über die durch den Tierversuch so evident gemachte Bedeutung der Zellen wissen wir noch fast nichts. Es ist bekannt und von mehr als einem Autor mit Verwunderung hervorgehoben worden, daß die Leukozyten z. B. bei Cholera an sich nur schwach wirken, und durch die Untersuchungen von Weil und Toyosumi ist genau festgestellt worden, daß dieselbe nur dann hervortritt, wenn die Zellen in reiner Kochsalzlösung aufgeschwemmt sind; Zusatz von Nährstoffen, z. B. Bouillon genügt schon, um diese Wirkung verschwinden zu lassen. In aktivem Serum läßt sich ohne Weiteres nichts von ihren Kräften erkennen, weil dieses schon an sich die stärksten bakteriziden Effekte entfaltet. Versuche, wie die oben mitgeteilten, scheinen darauf hinzuweisen, daß die Leukozytenwirkung erst bei einem Versagen der Säfte sichtbar wird, also unter denselben Verhältnissen, die ihre Bedeutung auch im Tierversuche hervortreten lassen. So schreibt man dem Bakteriolyseverlust nach Behandlung mit Bazillen oder dem Zusatze von Extrakten, (das Exsudat infizierter Tiere verhält sich in den Versuchen auch wie ein solcher), der Beseitigung des Immunkörpers durch Bindung zu, und in einem auf diese Weise in seiner Bakteriolyse geschädigten Serum treten die Zellen ergänzend auf, während sie den Verlust des Komplementes durch Erhitzung nicht wettzumachen vermögen. Es liegt auf der Hand, wie wichtig die Feststellung der allgemeinen Verbreitung dieses Verhaltens auf die Erklärung der Halbparasiteninfektion sein muß.

Von nicht geringerem Interesse ist die Ermittlung, daß die Flüssigkeit eines leukozytenreichen, sterilen Exsudates, wie es durch Injektion der verschiedensten Substanzen leicht erzeugt werden kann, bakteriolytisch nur sehr wenig wirksam ist, ja, daß der Zusatz eines solchen in inaktiviertem Zustande sogar eine sonst mögliche Serumbakteriolyse schädigen kann. Auch dann, wenn einer solchen Flüssigkeit Leukozyten zugesetzt werden, ist die antibakterielle Kraft nur gering. Das steht mit dem Befunde des Tierversuches, nach dem Tiere mit solchem Exsudate eine sehr bedeutende Infektionsresistenz zeigen im offenkundigsten Widerspruche, erklärt aber einen sehr merkwürdigen, von Metschnikoff zuerst erhobenen Befund. Injiziert man nämlich einem solchen Tiere gleichzeitig mit Bazillen spezifisches Immunserum in einer Menge, welche bei einem ganz normalen nicht vorbehandelten Meerschweinchen rapide mit Granulabildung einhergehende Bakteriolyse zur Folge hätte,

so tritt diese in der leukozytenerfüllten Bauchhöhle nicht oder nur schwach auf, obwohl es zu einer Bazillenvermehrung und deren Folgen nicht kommt. Mit Recht kann man aus diesem Versuche schließen, daß die Säftebakteriolyse nicht unter allen Umständen das Ausbleiben einer Infektion erklären muß, und die angeführten Reagensglasversuche beweisen, daß auch in vitro unter Verhältnissen, analog denen den Metschnikoffschen Versuches eine direkt antibakterielle Wirkung nicht nachweisbar zu sein braucht. Sonst bleibt die Erscheinung rätselhaft und verlangt aufs neue weitere Untersuchungen über die Zellwirkung bei Halbparasiten.

Nicht zu erklären ist ferner eine andere, sehr auffällige Tatsache. Im allgemeinen ist die intraperitoneale Infektion diejenige, welche bei Halbparasiten am besten, oft sogar einzig erfolgreich ist. Gerade die serösen Körperhöhlen aber sind der Ort, an dem Säfte wie Leukozyten am besten und schnellsten von allen Stellen des Tierkörpers, das strömende Blut etwa ausgenommen, zur Aktion gelangen können, und bei Milzbrand erklärt dieser Umstand einzig den eigenartigen Infektionsverlauf. An Orten, wo bakterizide Wirkungen viel schlechter zur Geltung kommen können, wie im subkutanen Gewebe haftet hingegen die Infektion oft gar nicht, jedenfalls aber viel schwerer, und ihr Effekt besteht in der Regel nur in einer Erzeugung aktiver Krankheit durch Eiterung. Es liegt die Vermutung nahe, daß dafür ganz ähnliche Verhältnisse von Bedeutung sind wie bei der durch Leukozytose der Bauchhöhle bedingten Resistenz und dem Metschnikoffschen Versuche. Das äußere Charakteristikum liegt für die Infektion unter solchen Verhältnissen darin, daß die Bazillen an Orte gelangen, wo sehr viele Zellen in relativ wenig Flüssigkeit angesammelt sind, und es wäre nicht unmöglich und dabei der Untersuchung zugänglich, daß dann noch ganz andere als direkt antibakterielle Kräfte in Aktion treten könnten.

Zu den unerklärten Erscheinungen gehört auch die, daß selbst bei der schwersten intraperitonealen Infektion eine allgemeine Ausbreitung der Bazillen über den Organismus, insbesondere eine Septikämie in der Regel nicht eintritt. Man findet zwar fast stets durch das Kulturverfahren Bazillen im Herzblute, aber doch erst gegen das Ende des Tieres und in so geringer Zahl, daß sie unmöglich aktiv gewuchert sein können. Das stimmt mit der allgemein geringen Infektiosität sehr gut überein und weist darauf hin, daß die Aggressine bei Halbparasiten viel zu schwach sind, um eine Lähmung aller Schutzkräfte herbeizuführen; nur lokal und wie erwähnt nur an besonderen Körperstellen tritt eine solche ein. Das ist um so merkwürdiger, als sich bei einem schwerinfizierten Tiere eine Beeinflussung des Gesamtorganismus im Sinne einer Herabsetzung der Säftebakterizidie erweisen läßt. Wenigstens ist dies beim Metschni-

kochschen Vibrio der Fall, wo die Untersuchung des Herzblutes intraperitoneal infizierter und gestorbener Tiere das Aufhören der Serumbakteriolyse ergibt. So lieferte das aus dem Herzblute des infizierten Tieres gewonnene Serum im Versuche A) bei der Einsaat von 13000 Vibrionen nach vier Stunden noch 12680, das des Tieres im Versuche C) bei Einsaat von 11700 Vibrionen 660000 Kolonien; durch Zusatz von Leukozyten wurden die Keimzahlen auf 1624 bzw. 10600 herabgedrückt. Es verhält sich also das Serum eines derartigen Tieres gerade so wie ein Normalserum, das mit Bazillen behandelt ist, und die Ursache davon in einer Resorption von Bakterienbestandteilen aus dem Peritoneum zu suchen, liegt nahe genug. Aber warum findet unter solchen Umständen keine Vermehrung im Blute statt, in welches doch die Bazillen einzudringen Gelegenheit haben?

Besteht so das Kapitel der Halbparasiteninfektion großenteils in einer Aufzählung von Befunden, die noch der Erklärung bedürfen und die meist mit der weitverbreiteten Anschauung im Widerspruche stehen, daß bakteriolytische Säftewirkungen allein das Ausbleiben und Entstehen derartiger Infektionen genügend zu begründen imstande seien, so sind wir über die Ausbildung von Krankheit bei ihnen verhältnismäßig gut, dank namentlich den Untersuchungen Pfeiffers, zu denen nicht viel neues gekommen ist, unterrichtet. Eine wie große Rolle sie im Bilde der Halbparasiteninfektionen spielen, wurde schon erwähnt, und ihre Erklärung durch giftige Wirkungen der Bakterien selbst, d. h. ihrer Leibessubstanz ist wohl gesichert; es hat sich wenigstens nicht mit Bestimmtheit die Existenz von Toxinen erweisen lassen, die ähnlich wie die des Tetanusbazillus entstehen würden und nicht durch bloße Auslaugung von Bazillenleibern erklärt werden könnten. Der Fundamentalbeweis der Giftigkeit der Bazillensubstanz läßt sich bei den meisten Halbparasiten mit Leichtigkeit durch Einspritzung abgetöteter Kulturen erbringen, auf welche hin der gleiche Symptomenkomplex wie nach der gelungenen Infektion eintritt, ein neuer Beweis für die Unabhängigkeit von Infektion und Infektionskrankheit. Bekannt ist auch, daß ein Tier nach Injektion lebender Bazillen in entsprechender Dosis sterben kann, ohne daß im toten Tiere eine Vermehrung nachweisbar wäre, ebenso, daß man durch lebende Bazillen unter gleichzeitiger Anwendung bakteriolytischen Immunserums Vergiftung und Tod eines Tieres herbeiführen kann, obwohl die Infektion infolge der Bakteriolyse ausbleibt.

Es ist selbstverständlich, daß die rasch, fast ohne Inkubation eintretende Giftwirkung der Bazillenleiber sich auch bei einer wirklichen Infektion zu erkennen geben muß, sobald nur durch die Vermehrung genügend Bazillensubstanz gebildet ist. Es ist sehr bezeichnend für die Un-

abhängigkeit der Körperschutzkräfte von der bakteriellen Giftbildung, daß trotz der früh eintretenden Giftresorption eine Lähmung jener Abwehrmittel, welche die Ausbreitung der Bakterien über den Infektionsort verhindern, nicht eintritt. In gleichem Sinne spricht die Tatsache, daß ein Tier wie das Kaninchen, welches sich viel schwerer als das Meerschweinchen infizieren läßt, gleichwohl weit empfindlicher für die Gifte der meisten Halbparasiten ist. Sehr deutlich sieht man dies bei dem Dysenteriebazillus, der sich im Meerschweinchen wie ein typischer Halbparasit verhält und verhältnismäßig wenig giftig ist, während er sich für das Kaninchen den Nekroparasiten sehr nähert. Der eigentümliche Gegensatz zwischen Infektions- und Giftempfindlichkeit, auf den bereits bei einer früheren Gelegenheit hingewiesen wurde (S. 74), ist hier sehr schön zu bemerken.

Die von vornherein geringe Infektiosität der Halbparasiten ist erfahrungsgemäß in höchstem Grade schwankend, so daß die Erhaltung derselben große und kostspielige Schwierigkeiten im Laboratorium macht. Schon die einfache Fortzüchtung auf künstlichen Nährböden führt um so sicherer zu einer Abschwächung, je länger sie fortgesetzt wird, Durchlüftung, Zusatz den Nährwert verbessernder Stoffe, wie Traubenzucker u. dgl. beschleunigen den Verlust an Infektiosität. Setzt man die Züchtung allzu lange fort, so kann es vielleicht selbst zum Verluste der Infektionsfähigkeit kommen und der Zustand reinen Saprophytismus erreicht werden. Doch ist dies immerhin schwer zu erreichen und fast ebenso leicht wie die Infektionstüchtigkeit gemindert, kann sie auch erhöht werden. Das dafür einzig sichere Mittel ist die Tierpassage, durch welche es auch bei den Halbparasiten, wie wir annehmen müssen, zu einer Steigerung der Aggressivität kommt.

Der Grad der Infektionstüchtigkeit, welchen Halbparasiten erreichen können, ist für verschiedene Mikroorganismen verschieden. Es ist Verfasser nie gelungen, die ihm zur Verfügung stehenden Stämme von Cholera wesentlich über $^{1}/_{10}$ Öse Agarkultur zu steigern, besser geht dies bei Typhus und namentlich Kolibakterien, ohne daß es je zu einer absoluten Infektiosität käme. Diesem Ziele aber kann man bei Staphylo- und Streptokokken ziemlich nahe kommen. Man muß allerdings sagen, bei gewissen Stämmen dieser Mikrobien; so gelang es Verfasser in der letzten Zeit nicht, drei nacheinander aus Menschenfällen gezüchtete Stämme von Staphylokokkus aureus trotz Tierpassage zu irgend erheblicher Infektiosität für Kaninchen zu bringen, während bei anderen eine Herabsetzung der infizierenden Dosis auf sehr kleine Bruchteile einer Öse Kultur gelingt, meist allerdings nur für Injektion in die serösen Höhlen. Streptokokken in manchen Stämmen jedoch können zweifellos

ganz auf die Höhe von reinen Parasiten für jene Tiere, durch deren Körper sie passieren, gebracht werden, so daß sie in kleinster Menge und bei jeder Impfart infizieren. Es ist bereits erwähnt, daß dann die Infektion ganz ähnlich der mit Milzbrand verläuft. Pneumokokken verhalten sich wie Streptokokken, und ein sicherer Unterschied beider dürfte nur sehr schwer anzugeben sein.

Von großer Bedeutung sind die Versuche von Weil, der fand, daß man aus dem Verhalten eines Halbparasiten gegen die bakterizide Wirkung der Säfte und Zellen im Reagensglase gewisse Schlüsse auf die Infektiosität ziehen könne, indem jene Stämme, die der Wirkung isolierter Leukozyten in indifferenten Medien erliegen, sich als apathogen erweisen und zu keiner Infektiosität gebracht werden können. Bakterien, welche durch die Säfte sehr stark beeinflußt werden, sind einer Steigerung ihrer Infektiosität leicht zugänglich, die aber eine Grenze findet, wenn die Leukozyten gleichzeitig wirken.

XI. Die Infektionskrankheit.

Von der Entstehung der Infektionskrankheit war in den vorhergehenden Kapiteln bereits so vielfach die Rede, daß eine kurze Zusammenfassung um so eher genügt, als ja der Hauptzweck der Darlegungen der Entstehung der Infektion gilt. Für den Satz, daß die Infektionskrankheit eine zwar häufige aber keineswegs notwendige Begleiterin der Infektion sei, haben sich die Beispiele von selbst dargeboten, namentlich insofern, als wir die Ausbildung von Krankheit ohne oder ohne adäquate Infektion vielfach betonen mußten. So steht beim Tetanus traumaticus die Schwere der Krankheit in gar keinem Verhältnis zur Geringfügigkeit der Infektion, welche bei der experimentellen Erzeugung des Tetanus mittels Toxins vollständig ausfallen kann, ohne daß dadurch auch nur ein Zug im Krankheitsbilde geändert würde, und bei allen Nekroparasiten geht es ebenso. Bei Halbparasiten trifft man wieder auf die Erscheinung, daß, wie bei Cholera eine vollständige Abwehr der Infektion unter Absterben der Erreger dennoch eine tödliche Krankheit im Gefolge haben kann, und die Versuche mit abgetöteten Bakterien lehren, daß auch hier Infektionskrankheit ohne die Möglichkeit einer Infektion aber unter dem gleichen Bilde, wie bei einer solchen, entstehen kann. Nur bei den reinen Parasiten ist eine Infektionskrankheit ohne Infektion zu erzeugen, auf keine Weise möglich, und man braucht nur auf den hier ganz offenbar werdenden Gegensatz zwischen Infektiosität und Pathogenität hinzuweisen, um das Walten eines Ge-

setzes zu ahnen, das vielleicht noch einmal sich wird in den Satz fassen lassen: je größer die Infektiosität eines Mikroorganismus für ein Lebewesen ist, desto geringer ist seine Pathogenität für dasselbe und umgekehrt. Würde man nicht bei der Infektionskrankheit deren schließlichen Ausgang, sondern nur die Symptome beachten können, so gälte das schon heute. Und es gilt bereits für die Leichtigkeit, mit welcher die Krankheitssymptome auftreten. Die Reihenfolge ist wenigstens sehr auffallend: bei Nekroparasiten ist dazu eine ganz geringe Bakterienentwicklung erforderlich, da das Gift an die Bazillensubstanz nicht mehr unmittelbar gebunden ist; bei Halbparasiten ist das bereits der Fall, weshalb auch die Entwicklung der Leibessubstanz durch Vermehrung der Bazillen im Tiere eine ansehnliche sein muß. Aber in beiden Fällen kann eine Fernwirkung des Giftes eintreten, und eine Verbreitung über den Gesamtorganismus erfolgt nicht wie bei den reinen Parasiten, wo zwar eine vollkommene Überschwemmung des Makroorganismus eintritt, aber so wenig Krankheitssymptome, daß der schließliche Tod etwas Unerklärliches, manchmal geradezu Überraschendes hat.

Betrachtet man die Folgen einer bakteriellen Infektion für das Wirtstier im allgemeinen und rechnet alle infolge derselben auftretenden Abweichungen von der Norm als Krankheit, so lassen sich an derselben stets zwei Anteile mit größerer oder geringerer Deutlichkeit unterscheiden. Zur aktiven Krankheit rechnen wir alle jene Maßnahmen, welche der Organismus zur Abwehr der Infektion in Gang bringen und in einer solchen Weise steigern kann, daß die Steigerung selbst als Krankheit empfunden wird und abnorme Zustände hervorruft. Das vornehmste Beispiel aktiver Krankheit lokaler Natur ist die Entzündung mit folgender Eiterung, als Allgemeinerscheinung sind gewisse Arten des Fiebers, die sehr häufige Schwellung der Milz u. dgl., zu nennen. Man wird nicht fehl gehen, wenn man in der aktiven Krankheit den Ausdruck einer besonderen Fremdkörperreaktion erblickt, wobei die Fremdkörper nicht nur in vielen Fällen eine eigenartig reizende Wirkung ausüben, sondern auch resorbierbar und assimilierbar gemacht werden können. Damit hängt es wahrscheinlich zusammen, daß Bakterien zu den antigenen Fremdkörpern gehören, deren einmalige oder wiederholte Einverleibung Veränderungen im Körper, namentlich solche der Körpersäfte zurückläßt, welche weit länger anhalten, als die sie veranlassende Ursache im Organismus bleibt und welche vielfach den Charakter der Immunität tragen. Der Begriff der Immunität ist durch die mit ungewöhnlicher Intensität betriebenen Studien der letzten dreißig Jahre ein sehr vielgestaltiger geworden und hat längst eine erweiterte Bedeutung gegen früher gewonnen, wo er nichts weiter als einen kurzen Ausdruck für

die Tatsache darstellte, daß manche Arten oder Individuen von Lebewesen auf Ursachen hin, die bei anderen Individuen und Arten zu einer Krankheit Veranlassung gaben, nicht krank wurden. Es ist hier nicht der Ort, eine Analyse der Immunität ausführlich zu geben, aber es ist klar, daß man sich erst über den Begriff einigen müßte, namentlich darüber, ob für denselben die in allen Fällen von Antigenwirkung beobachteten Säfteveränderungen das Hauptkriterium abgeben sollen oder der mehr zufällige Umstand, daß einige Antigene auch krank machen können.

Für unsern nächstliegenden Zweck, der nur die Untersuchung der Infektion und erst in der Folge der der Infektionskrankheit ist, können wir die Immunität, wo sie auftritt, als eine Fortsetzung der aktiven Krankheit betrachten, welche als Reaktion auf die Einführung von Infektionserregern auftritt und einen stabilen Charakter insofern annimmt, als sie den Verbleib der Infektionserreger im Organismus überdauert. Das Gesetz der Lebensundurchdringlichkeit läßt ohne weiteres die Ableitung des Satzes zu, daß dort, wo Abwehrmaßregeln gegen das Eindringen und die Ansiedlung fremder Organismen vorhanden sind, sie auch in Tätigkeit treten müssen, vorausgesetzt, daß nicht Gründe für ihre Hemmung vorliegen. Da die Abwehrmittel aber in bestimmten Körperfunktionen zu suchen sind, so ist es sofort verständlich, daß diese nicht nur einer vorübergehenden Steigerung, sondern auch einer höheren Ausbildung auf längere Zeit hin, sozusagen einer Einübung fähig sind. Die Details dieses Vorganges suchen die Immunitätstheorien dem Verständnisse näher zu bringen, von denen die bedeutendste, die von Ehrlich im Grunde stets eine funktionelle Theorie geblieben ist.

Die aktive Krankheit, die auf die Einverleibung der Infektionserreger hin entsteht und als deren Hauptvertreterin die Entzündung zu gelten hat, besitzt noch gewissermaßen einen ungeordneten Charakter: was an Verteidigungsmitteln da ist, Zellen wie Säfte, strömt zum Orte der größten Gefahr hin, um an ihrer Beseitigung zu arbeiten. Eine gewisse Regel konnten wir aber doch bereits darin erkennen, daß die Säfte als erste, am leichtesten zu mobilisierende Verteidigungslinie sich den Bakterien entgegenstellen und dadurch Zeit zur Bildung der zweiten Verteidigungsphalanx gewähren, deren Hauptglieder die Zellen sind. Es ist sehr bemerkenswert, daß bei der Immunität als der Fortsetzung der aktiven Krankheit gerade die Säfte der Sitz jener zweckmäßigen Funktionsänderungen sind, auf die wir die Immunität mehr oder weniger unmittelbar beziehen müssen. Denn über Veränderungen von Leukozyten beim immunen Tiere ist kaum etwas bekannt, wenn auch deren Möglichkeit in keiner Weise in Abrede gestellt werden soll, und selbst

da, wo man die erworbene Immunität auf gesteigerte Zellwirkung zurückführt, z. B. bei der bakteriotropen Immunität Neufelds gegen Pneumokokken, geben Säfteveränderungen den Anlaß dazu.

Für die Entstehung der aktiven Krankheit kommt der Bazillus als Fremdkörper an sich, dann als besonders zusammengesetzter (reizender) und als vermehrungsfähiger Fremdkörper in Betracht. In bezug auf die ersten beiden Punkte ist zu bemerken, daß alle Bakterienarten, so verschieden sie auch sonst sein mögen, gewisse Gemeinsamkeiten in ihrer Leibeszusammensetzung haben müssen; es muß eine Anzahl von Stoffen geben, die sich im Leibe aller Bakterien vorfinden, nicht aber im Körper des zum Versuche genommenen höheren Tieres, und die darauf erfolgende Reaktion wird eintreten müssen, ob man nun diesen oder jenen Bazillus zur Injektion nimmt. Solche allgemeine Bakterienreaktionen gibt es bestimmt: kaum ein Bakterium dürfte zu finden sein, das nicht in entsprechender Dosis bei subkutaner oder intraperitonealer Injektion Entzündung und Eiterung hervorrufen würde, und wir haben das Recht, der Bakteriensubstanz überhaupt entzündungserregende Wirkungen lokaler Art zuzuschreiben, denen wohl auch immer eine allgemein fiebererregende Eigenschaft beigesellt ist. Man wird sich aber auch leicht überzeugen, daß man von manchen Bakterien zu diesem Zwecke sehr große, von anderen viel kleinere Mengen anwenden muß, womit die Annahme begründet ist, daß verschiedene Arten die entzündungserregenden Stoffe in verschiedener Menge oder Ausbildung enthalten, ohne bei dem gegenwärtigen Stande unseres Wissens jeweils mit Sicherheit die qualitativen und quantitativen Verschiedenheiten genau angeben zu können. Nur aus der Immunitätsforschung wissen wir, daß derjenige Teil der Bakteriensubstanz, welcher antigen wirkt, bei auch sonst naheverwandten Bakterien Verschiedenheiten aufweisen muß, da die Einverleibung in den Tierkörper verschiedene Reaktionsprodukte liefert, während allerdings dabei auch wieder ein Teil der gebildeten „Antikörper“ nicht spezifisch ist, also auf eine mehr allgemein vorhandene antigene Substanz zurückgeführt werden muß.

Bei dieser Bakterienwirkung auf den Tierkörper kommt ihre Lebensfähigkeit nicht in Betracht, und man kann z. B. mit toten wie mit lebenden Choleravibrionen in gleicher Weise subkutane Eiterung hervorrufen. Mit anderen Worten heißt das, daß mindestens ein Teil der aktiven Krankheit nicht durch die Vermehrung, sondern durch die bloße Anwesenheit der Bakterien hervorgerufen werden kann. In Wirklichkeit hängen allerdings diese beiden Umstände sehr nahe zusammen, da durch die Vermehrung erst jene Substanzmenge erzeugt wird, welche den nötigen Reiz abgibt.

Injiziert man einem Tiere lebende Bazillen, und zwar in so geringer Menge subkutan[1]), daß die Substanz an sich noch keine wesentlichen Reizerscheinungen bedingen würde, so kann der Effekt, und zwar unabhängig von der Art und dem Zustande der verwendeten Bakterien ein verschiedener sein. Es kann z. B. geschehen, daß diese Injektion bei einem ausgesprochenen Saprophyten gar keine sichtbaren Folgen nach sich zieht und erst eine genaue histiologische Untersuchung eine geringe Zellinfiltration und ähnliches ergibt, während auf die Einspritzung eines Staphylokokkus schwere Entzündung mit Abszedierung erfolgt. Es kann nicht zweifelhaft sein, daß hier zur Abwehr des Staphylokokkus ein großer Aufwand von Schutzkräften erforderlich war, während der Saprophyt einfach zu keiner Lebensäußerung im Tiere gelangte. Es kann aber auch vorkommen, daß nach Injektion eines Saprophyten und eines höchst infektiösen Hühnercholerabazillus unter die Haut eines jungen Kaninchens in gleicher Weise eine lokale Reaktion fast unmerklich ist, dabei aber im ersten Falle nichts weiter, im zweiten eine Allgemeininfektion eintritt. Die Erklärung liegt darin, daß beim Saprophyten die Schutzkräfte lokal nicht in Aktion zu treten brauchten, im zweiten aber es wegen der hohen Aggressivität des Bazillus nicht konnten, der ohne Aufenthalt in den übrigen Körper vordrang.

Im allgemeinen wird bei infektiösen Bakterien die aktive Krankheit um so geringer ausfallen, je höher die Aggressivität des Bazillus ist, oder je günstiger man die Umstände macht, die zu ihrer Entfaltung beitragen. So wurde bereits erwähnt, daß man die Schwere einer intraperitonealen Halbparasiteninfektion sofort an der Zahl der Leukozyten in der Bauchhöhle erkennen kann, auch bei Milzbrand, dessen geschilderte Eigenart sonst eine Hyperleukozytose der Bauchhöhle regelmäßig bedingt, kann sie mehr oder weniger vollständig ausbleiben, wenn man mit so vielen Tierbazillen infiziert, daß diese unmittelbar zur Vermehrung gelangen, und auch bei subkutaner Infektion tritt in Gestalt von Eiterung aktive Krankheit auf, wenn die Infektiosität des Bazillus künstlich abgeschwächt ist oder wenn das Versuchstier bei erhaltener künstlich resistent gemacht ist. Man darf allerdings nicht jede an der Impfstelle auftretende Reaktion als aktive Krankheit ansehen; so sind Blutaustritte, die Bildung seröser und serös-hämorrhagischer Exsudate bei intraperitonealen Infektionen, die Entstehung des typischen subkutanen Ödems bei Milzbrand jedenfalls nicht hierher zu rechnen. Sie gehören

[1]) Die intraperitoneale Injektion ist hier nicht anwendbar, weil jedes Medium, in welchem die Bakterien eingeführt werden, ja der Akt der Impfung selbst zu einer Reaktion führt.

vielmehr mit zum Bilde des passiven Krankheitsanteiles, bei welchem sich der Organismus nur leidend verhält gegenüber jenen Funktionsstörungen, die der Infektionserreger, je nach seiner Eigenart hervorzubringen vermag. Am leichtesten verständlich sind jene, welche durch die Toxizität der Bakterien bedingt sind, und meist einen ausgesprochen spezifischen, am Krankheitsfalle selbst diagnostizierbaren Charakter tragen. Ihre Erforschung bietet ein sehr dankbares und viel bearbeitetes Gebiet der medizinischen Infektionslehre, kann aber hier übergangen werden, zumal die Besonderheiten der Giftbildung je nach den verschiedenen Bakteriengruppen bereits Erwähnung gefunden hat.

Vielfach ist man geneigt, alle Krankheitserscheinungen bei Infektionen auf das Vorhandensein von Giften zurückzuführen, also Infektionskrankheit gleich Vergiftung zu setzen. Es ist dazu nur zu sagen, daß wenigstens bei den reinen Parasiten der Nachweis eines von dem Leben der Bakterien abhängigen Giftstoffes nicht gelungen ist und daß auch keine unbedingte Nötigung zur Annahme eines solchen vorliegt. Bei der enormen Menge von Bakterien, die sich bei der typischen Milzbrand- oder Hühnercholerainfektion im Tierkörper entwickeln, ist es ja auch ohne die Annahme einer Giftwirkung verständlich, daß lebenswichtige Funktionen des Wirtstieres gestört werden; eine Reduktion der Funktionen verträgt der Organismus bis zu einem gewissen Grade, der aber nicht ohne unmittelbaren Tod überschritten werden kann. So wird allgemein das oft ganz plötzliche Eintreten des Milzbrandtodes ganz erklärlich, wenn es auch schwer fällt, zu sagen, welche Körperfunktionen mit einem Male aufhören. Bezüglich des längeren Siechtums, das minder empfängliche Tiere nach Milzbrandinfektion erleiden, ist bereits oben (S. 74) einiges gesagt.

XII. Zusammenfassung: Versuch eines natürlichen Systems der Infektionen.

Das Ergebnis der Darlegungen besteht zunächst in der scharfen Definition dessen, was unter dem Begriffe einer Infektion zu verstehen sei. Von einer solchen kann nur dann gesprochen werden, wenn innerhalb des Funktionsraumes eines Lebewesens ein zweites zur Ansiedlung und zur Ausübung seiner ihm eigentümlichen Funktionen, unter denen die Vermehrung am auffälligsten hervortritt, gelangt. Damit setzt sich jeder einzelne Fall von Infektion in Widerspruch zu dem allgemein gültigen Gesetze der Lebensundurchdringlichkeit, und der Infektionslehre fällt als wichtigstes Problem die Erklärung der Möglichkeit eines solchen Ereignisses zu. Sie hat zu diesem Zwecke einerseits die Mittel

zu erforschen, durch welche der Makroorganismus seine Lebensundurchdringlichkeit aufrecht erhält, andererseits die Art und Weise, wie der Mikroorganismus trotzdem zur Ansiedlung gelangt. Eine sehr einfache Überlegung ergibt, daß bei dem Versuche eines Organismus, innerhalb des Funktionsraumes eines zweiten selbst zu funktionieren, notwendig Störungen des normalen Funktionsablaufes beider eintreten müssen, was man mit einer gewissen Drastik so ausdrücken kann, daß beide in einer Infektion vereinte Organismen krank werden müssen. Die Funktionsstörung kann so groß werden, daß der eine oder der andere Organismus dabei seine Lebensfähigkeit einbüßt, oder sie ist geringer, so daß es nur zu einer Funktionsänderung im weitesten Wortsinne kommt. Für den Makroorganismus besteht diese in einer Steigerung aller jener Funktionen, welche besonders geeignet sind, denen des Mikroorganismus entgegenzuarbeiten, welche er vielleicht eigens zum Zwecke der Aufrechterhaltung seiner beständig bedrohten Undurchdringlichkeit ausgebildet hat und welche wir als seine Schutzmittel bezeichnen. Die Steigerung ist zunächst wohl immer quantitativer Natur, kann aber später (bei Ausbildung von Immunität) auch den Charakter einer qualitativen Änderung annehmen. Der Mikroorganismus verändert seine Funktionen in dem Sinne, daß er die Schutzmittel des Makroorganismus paralysieren oder sich ihnen entziehen kann, was z. B. beim Milzbrande durch Ausbildung abnormer Sekretionen geschieht, die im normalen saprophytischen Zustande des Bazillus nicht auftreten. Die Gesamtheit derjenigen Mittel, welche der Mikroorganismus aufzubieten vermag, um trotz der entgegenstehenden Schutzmittel des Makroorganismus in diesem zur Ansiedlung zu gelangen, bezeichnen wir als seine Aggressivität. Diese bedeutet im weiteren Sinne alle Veränderungen, welche der Mikroorganismus annehmen kann, um dadurch, Individuum für Individuum, geschützt zu sein; von einer Aggressivität engeren Sinnes sprechen wir, wenn der Mikroorganismus, nicht mehr individuell, sondern für alle Individuen seines Zustandes die Schutzmittel des Makroorganismus wirkungslos macht. Damit ist bereits stillschweigend gesagt, daß dies durch eine vom Einzelbazillus ausgehende Fernwirkung geschehen muß, die man sich durch Absonderung eigenartig wirkender Stoffe, der Aggressine vorstellen kann.

Als wesentliche Schutzmittel des Makroorganismus kennen wir gewisse antibakterielle Wirkungen der Körpersäfte und der Körperzellen. Beide arbeiten stets zusammen an der Infektionsabwehr, was man so ausdrücken kann, daß der Makroorganismus gegen jede beliebige Infektion stets über eine doppelte Verteidigungslinie verfügt, deren erste durch die antibakteriellen Fähigkeiten der Säfte nahezu allein, deren

zweite durch die der Leukozyten, teils allein, teils in ihrem Zusammenwirken mit den Säften gebildet wird. Unter Umständen kann allerdings schon die erste Phalanx zur Verteidigung ausreichen, obwohl auch dann meist noch die zweite erscheint. Es hat daher keinen Sinn, eine „humorale“ und eine „zellulare“ Theorie der Körperschutzkräfte des Tierkörpers in einen künstlichen Gegensatz zu bringen: Wo der Makroorganismus überhaupt zu einer Verteidigung gelangt, setzt er beide Schutzmittel in Tätigkeit, über deren gegenseitigen Vorrang zu streiten müßig ist, da beide sich ergänzend den Verteidigungsmechanismus schlechtweg ausmachen. Ist z. B. bei der Halbparasiteninfektion entsprechenden Grades die Wirkung der reinen Säfte dem Erschöpfen nahe, so treten die Leukozyten hinzu, aber sie haben deshalb keine höhere Dignität und kämen, wie das gleiche Beispiel zeigt, gar nicht zur Aktion, wenn nicht die Säfte vorher das Wachstum der eingeimpften Bakterien mindestens beschränkt hätten.

Denn obwohl Zellen und Säfte den Verteidigunsmechanismus des Makroorganismus bilden, so kommt derselbe doch nicht immer dazu, beide Schutzlinien in Wirksamkeit setzen zu können, und was ihn daran verhindert, ist die Aggressivität der Bazillen. Zwar die Körpersäfte werden wohl immer unter besseren oder minder guten Bedingungen in Tätigkeit treten können, aber ihre Wirkung hat Grenzen, die teils durch die Beschaffenheit der Infektionserreger, teils durch besondere Umstände (z. B. allzugroße Bakterienzahl, gleichzeitige Anwesenheit sog. komplementbindender Systeme u. dgl.) gegeben sind. Handelt es sich um Infektionserreger, welche der alleinigen Wirkung der Säfte in hohem Grade unterliegen, so ist die Infektionsgefahr für den Organismus gering, sobald nur die Wirkungsmöglichkeit der Säfteaktion gegeben ist; wird sie vermindert, z. B. durch zu große Bakterienzahl, so ist die erste Verteidigungslinie durchbrochen, und es kommt auf die Leukozyten an, die zweite Linie bilden zu helfen. Sie können phagozid und aphagozid (Weil) antibakteriell wirken, letzteres mit den Säften auch dann, wenn deren Kraft an sich schon erschöpft ist. Sind Bakterien auch der Tätigkeit der Zellen, eventuell im Verein mit der der Säfte unzugänglich, wie dies etwa bei Hühnercholera der Fall ist oder können Zellen nicht erscheinen infolge der besonderen Aggressinbildung der Bakterien oder verhindert das Aggressin die Zellwirkung wie bei Milzbrand, dann ist der Makroorganismus, soweit wir bis jetzt wissen, wehrlos, und die Infektion ist siegreich.

Die Berücksichtigung des Infektionsverlaufes bei empfindlichen Tieren ergibt eine Einteilung der bakteriellen Infektionserreger, welche sehr deutlich eine Entwicklung der zur Infektion zweckdienlichen Eigen-

schaft erkennen läßt. Jeder einzelnen Gruppe kommt eine Reihe gemeinsamer Merkmale zu, so daß, wenn eines derselben mit Sicherheit bekannt ist, die übrigen vorhergesagt werden können. Von den vollkommen harmlosen Saprophyten, welche unter keinen Umständen selbständig zu einer Ansiedlung im fremden Organismus gebracht werden können, führen die Nekropasiten zu den eigentlich infektiösen Bakterien hinüber. Ihre Infektiosität ist so gering, daß der typischste Vertreter, der Tetanusbazillus nur dann im Organismus höherer Tiere zur Ansiedlung kommt, wenn er an seiner Eintrittsstelle nekrotisches Gewebe vorfindet; die Ausbreitung im lebenden Tierkörper ist eine minimale. Wahrscheinlich ganz ähnlich, aber mit womöglich noch geringerer Infektiosität verhält sich der Bacillus botulinus, während der Diphtheriebazillus unter Umständen schon zu einem gewissen Wachstum im Tierkörper ohne künstliche Unterstützung, allerdings nur bei Einimpfung großer Mengen, gebracht werden kann. Trotz der geringfügigen Vermehrung ist die gelungene Infektion mit schwerer, immer sehr charakteristischer Infektionskrankheit verbunden, welche auf der Bildung sehr starker Gifte beruht; die Gifte sind entweder wirkliche Sekretionsprodukte der Bakterien oder lassen sich wenigstens sehr leicht vom Bakterienleibe abtrennen, so daß sie in Kulturen in kurzer Zeit erhältlich sind.

Bei den Halbparasiten ist die Infektiosität besser ausgebildet und alle Angehörige der Gruppe vermögen ohne künstliche Hilfsmittel zur Ansiedlung und oft starken Vermehrung im Tierkörper zu gelangen, wofür aber stets die Einimpfung einer größeren, oft sehr großen Zahl von Individuen erforderlich ist und sehr gewöhnlich auch eine ganz bestimmte Impfart, meist die intraperitoneale. Die Infektion führt zu einer der Individuenzahl nach sehr starken Vermehrung, die aber im wesentlichen auf die zur Impfung dienende Körperhöhle beschränkt bleibt. Mit der erfolgreichen Infektion ist das Auftreten schwerer Infektionskrankeit regelmäßig verbunden, die ebenfalls durch Gifte zustande kommt, die aber streng an den Bazillenleib gebunden sind und erst durch ziemlich eingreifende Maßregeln daraus frei gemacht werden können. Das Zustandekommen der Krankheit setzt daher die Bildung größerer Bakterienmengen im Tierkörper voraus. Die Infektionstüchtigkeit der Bakterien dieser Gruppe ist eine außerordentlich variable und leicht beeinflußbare; sie kann durch Tierpassagen unschwer gesteigert, viel leichter aber noch und zwar schon durch das wenig eingreifende Mittel der saprophytischen Züchtung verringert werden. Die typischen Vertreter dieser Gruppe, als welche die zahlreichen Angehörigen der Typhus- und Choleragruppen angesehen werden können, sind gegen die

antibakteriellen Wirkungen der Säfte der für sie empfindlichen Tiere sehr wenig widerstandsfähig. Es ist höchst wahrscheinlich, aber noch wenig untersucht, daß diesen Bazillen während der Infektion ein besonderer Zustand eigen ist, der sich von ihrem saprophytischen Kulturzustande unterscheidet. Der vereinten Wirkung von Säften und Leukozyten gegenüber erliegen die Halbparasiten wahrscheinlich stets sehr stark, vermögen sich aber dagegen durch die mit ihrer Aggressivität verbundene Fähigkeit, Leukozyten abzuhalten zu schützen. — Die Gruppe der Halbparasiten ist durch Übergangsformen sowohl mit den Nekroparasiten, als mit der folgenden Gruppe der reinen Parasiten verbunden. Zu den ersteren gehören Anärobier, wie die Erreger des Rauschbrandes und des malignen Ödems, besonders aber auch der Dysenteriebazillus, welcher für das Meerschweinchen ganz Halbparasit, für Kaninchen sich den Eigenschaften der Nekroparasiten nähert. Namentlich Strepto- und Pneumokokken lassen ihre Infektionstüchtigkeit so sehr steigern, daß sie sich der Gruppe der Parasiten anschließen können und sich von ihnen nur noch durch den raschen Verlust der Infektiosität unterscheiden.

Den reinen Parasiten kommt die größte Infektiosität zu, da sie nicht nur mit der kleinsten Individuenzahl und auf jedem Wege zur Ansiedlung im Tierkörper gelangen, sondern auch sich unter Vermehrung über den ganzen Organismus verbreiten, so daß man Septikämie für sie als charakteristerisch ansprechen könnte. Trotzdem merkt man während der Infektion empfindlicher Tiere so gut wie nichts von Krankheit, mindestens nichts von irgend charakteristischen Krankheitssymptomen, und es ist weder von einer Giftsekretion noch von einer Giftigkeit dieser Bakterien etwas bekannt. Die Infektionstüchtigkeit ist eine relativ beständige, sie geht nicht leicht durch bloßen Saprophytismus verloren und es bedarf recht eingreifender Mittel, um sie zu vermindern. Die wenigen bekannten Vertreter dieser Gruppe sind für die Säfte empfindlicher Tiere unzugänglich[1]), zum Teil auch für die Kombination von Säften und Zellen. Wenn sie dieser aber zugänglich sind, so besitzen sie die Fähigkeit, ihre Wirkung durch besondere Stoffwechselprodukte zu paralysieren. Die Ausbildung dieser Fähigkeit ist wahrscheinlich enge mit der Ausbildung eines besonderen Zustandes, den die Bazillen während der Injektion annehmen, verknüpft.

[1]) Ausgenommen ist die Wirkung des Kaninchenserums auf Milzbrand: dies zeigt aber, wie namentlich Pirenne hervorgehoben hat, so viele Abweichungen von der sonstigen Serumaktivität auf Bakterien, daß man vielleicht nicht einmal von einer wirklichen Ausnahme sprechen kann.

Ob bei Bakterien noch eine weitere Gruppe besteht, deren Angehörige ihre Infektiosität so gesteigert haben, daß sie anders als im infizierenden Zustande nicht mehr vorkommen, mag unentschieden sein. Nicht klar, weil nicht dem Experimente zugänglich, ist auch die Frage nach der Stellung einzelner menschlicher Infektionserreger, wie die des Gonokokkus. Ganz kurz sei auch noch darauf hingewiesen, daß die Gruppierung der Bakterien sich auch in der Immunität, welche sie hinterlassen, als begründet erkennen läßt. Dabei sei als die natürlichste Art der Entstehung der Immunität jene ins Auge gefaßt, die sich nach Überstehen der Krankheit ausbildet. Ein Tier, das Tetanus durchgemacht hat, zeigt reine antitoxische, nach Überstehen einer Cholerainfektion bakterizide, nach Überleben von einer (abgeschwächten) Milzbrandimpfung eine Immunität, die weder antitoxisch noch bakterizid, sondern antiaggressiv ist. Doch soll der Immunitätslehre hier nicht mehr ausführlicher gedacht werden.

Ganz unverkennbar ist bei dieser durch Reihen von Merkmalen begründeten Einteilung, von der eigens betont sein möge, daß sie einen ersten Versuch darstellt, eine fortschreitende Entwicklung der Fähigkeit zu infizieren, also eine Steigerung der Aggressivität, auf welche, wie ausgeführt, die Infektionstüchtigkeit zurückgeführt werden muß. Sehr auffallend aber ist es zu sehen, wie Hand in Hand mit der Zunahme der Aggressivität eine Abnahme der Pathogenität in ihrer reinsten Form, der Toxizität, geht. Das ist gewiß kein Zufall, und es sieht, wenn eine solche Ausdrucksweise gestattet ist, gerade so aus, als wollten sich die Bakterien, je besser sie das Infizieren gelernt haben, nicht ihren Nährboden früher zerstören, ehe sie ihn nicht überall ausgenützt haben. Daran lassen sich Spekulationen betreffend die Erlangung der Infektiosität durch Bakterien überhaupt knüpfen.

Überlegt man sich, was die Veranlassung gewesen sein kann, daß ein Bazillus den ihm adäquaten und offenbar ursprünglichen Zustand des Saprophytismus aufgegeben hat, um dafür den Parasitismus zu wählen, in dem er beständig durch die Kräfte des Organismus gefährdet und zu einer einschneidenden Veränderung seiner angestammten Lebensweise gezwungen wird, so kann diese keine unbedeutende und zufällige gewesen sein. Wie in so vielen Fällen biologischer Anpassungen an sonst ungewöhnliche Verhältnisse, dürfte es sich auch hier um eine Lebensnot, um die Unmöglichkeit gehandelt haben, die zusagenden Nährstoffe in entsprechender Qualität und Quantität zu finden. Wir kennen sehr verschiedene Arten des Bakteriensaprophytismus, aber eine große Zahl von diesen Mikrobien ist schließlich geeignet geworden, organisches Material gerade in der komplizierten Form, wie es der frisch gestorbene

Tierkörper darbietet, zu verarbeiten. Nehmen wir an, der Milzbrandbazillus sei ursprünglich ein solcher Saprophyt gewesen, und nach ihm seien viele andere Arten und besser ausgerüstet auf die gleiche Lebensstufe gelangt, so mußte unerbittliche Konkurrenz die Folge sein. Da der Milzbrand nicht mehr auf die tiefere Stufe der Ausnutzung bereits zersetzter organischer Stoffe zurückgelangen konnte, blieb ihm nur der Ausweg, seinen Nährboden dort zu suchen, wo er ihn noch ohne Konkurrenz zur Verfügung hatte, und die einzige Stelle, die ihn so darbot, war der Körper des lebenden Tieres. Hier war der Nährstoff durch die Lebensundurchdringlichkeit geschützt, und der Milzbrandbazillus hat es gelernt, sie für sich zu durchbrechen. Man kann es ja heute jeden Tag demonstrieren, wie der Milzbrandbazillus, der soeben ein Tier vollständig durchwuchert hat, nach dem Tode desselben in kurzer Zeit der Konkurrenz der Fäulnisbakterien erliegt oder durch dieselben zur Vita minima der Spore gezwungen wird, obwohl er zur saprophytischen Lebensweise noch sehr gut befähigt ist, wenn er nur keine Konkurrenz hat. Ob vor der Infektionsstufe, die der Milzbrand heute erreicht hat, erst die der Nekroparasiten, dann die der Halbparasiten durchlaufen werden mußte, das zu sagen reicht auch die kühnste Spekulation nicht mehr aus. Jedenfalls liegt es nicht im Interesse des Bazillus, sein Wirtstier zu töten, mit dessen Absterben er ja den mühsam genug eroberten Nährboden wieder verliert. Insofern erscheinen alle Infektionen als mehr oder weniger mißlungene und unvollkommene Versuche von Bazillen mit höheren Tieren in eine Lebensgemeinschaft zu kommen, wie sie bei Pflanzeninfektionen schon realisiert sind. Das setzt aber weitgehende Anpassungen voraus, für deren Erfüllung heute kein Beispiel aus dem Tierreiche bekannt ist.

Buchdruckerei Julius Klinkhardt, Leipzig.







